FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

Nº 90

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Louis ACHARD

né le 8 juillet 1932 à Paris XIVème

Présentée et soutenue publiquement le 1963

LE DICHLORPHENAMIDE INHIBITEUR DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE DANS LES INSUFFISANCES RESPIRATOIRES CHRONIQUES

Président : Monsieur Georges BROUET *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N° _

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean-Louis ACHARD

né le 8 juillet 1932 à Paris XIVème

Présentée et soutenue publiquement le

LE DICHLORPHENAMIDE INHIBITEUR DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE DANS LES INSUFFISANCES RESPIRATOIRES CHRONIQUES

Président : Monsieur Georges BROUET *Professeur*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538112_0018

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Lariboisière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERIOBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) SOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUGAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.), LAUNAY (O.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque . / Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

qu'ils trouvent ici l'expression de toute ma gratitude pour le soutien qu'ils n'ont jamais cessé de m'apporter.

A MA FEMME, A MON FILS

En témoignage de toute mon affection, et que, pour ma femme, ces travaux soient l'expression de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BROUET

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre respect et de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur DURET

En remerciement pour le précieux enseignement dont il nous a fait bénéficier pendant notre séjour dans son Service, et pour l'intérêt qu'il nous a témoigné au cours de notre travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LACORNE

Qui nous a encouragé dans la réalisation de cette thèse et a bien voulu contribuer à son aboutissement.

Nos remerciements.

Nous remercions

les LABORATOIRES CLIN-COMAR

qui nous ont si aimablement facilité
la réalisation de cette thèse.

INTRODUCTION

Si les sulfamides, non bactériostatiques, comme le Chlorothiazide, ont ouvert une nouvelle voie en ce qui concerne la diurèse, d'autres diurétiques, comme l'Acétazolamide, utilisant le même principe, ont vu leur champ d'action s'élargir par les modifications qu'ils pouvaient apporter à l'équilibre acido-basique. Toutefois, certains inconvénients en limitent l'emploi.

Il fallait donc, tout en conservant les possibilités d'action sur cet équilibre acido-basique, trouver un produit, facilement contrôlable, moins toxique, et d'un maniement plus régulier. Le 8.000 CB, ou Dichlorphénamide, semble répondre à ces conditions.

En plus donc de son intérêt dans les traitements d'oedèmes cardiaques, endocriniens, rénaux classiques, il est possible de l'utiliser en pathologie pulmonaire, dans l'insuffisance respiratoire chronique, par les modifications qu'il apporte au pH sanguin, à la saturation globulaire en O_2 et CO_2, et enfin à la ventilation, ceci grâce à son action inhibitrice de l'anhydrase carbonique. C'est là son originalité.

C'est l'importance de ce caractère particulier qui fait l'intérêt du Dichlorphénamide, et c'est pour cette raison que nous allons en étudier l'utilisation dans le domaine pneumologique.

oOo

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

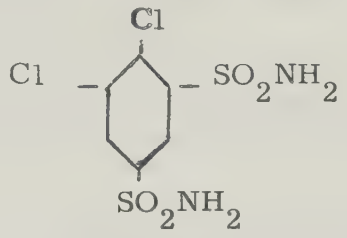
CARACTERES ET PHARMACODYNAMIE

DU DICHLORPHENAMIDE

CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES :

Le Dichlorphénamide est un sulfamide non bactériostatique, hydrosoluble, formé de cristaux blancs. Sa température de fusion est de 228 degrés centigrades.

C'est le dichloro 1 - 2 disulfamoïl - 3, 5 benzène



CARACTERES PHYSIOLOGIQUES :

C'est un très puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique. C'est par la présence des deux radicaux SO_2 NH_2 qu'il possède cette propriété.

Au niveau du rein, c'est un diurétique relativement puissant qui provoque une fuite des chlorures, du potassium, du sodium et des bicarbonates. Par ceux-ci, il entraîne une acidose métabolique.

Au niveau des poumons, il améliore la ventilation, les échanges respiratoires, c'est-à-dire la saturation en O_2 et en CO_2.

En vertu toujours de la même action sur l'anhydrase carbonique, son action est très forte sur les hypertensions oculaires, et le glaucôme en particulier.

Pour les mêmes raisons, il inhiberait le processus de certaines comitialités d'origine métabolique.

PHARMACODYNAMIE

In vitro :

- Son action sur l'anhydrase carbonique est extrêmement puissante. Elle est légèrement plus puissante que celle de l'acétazolamide.

- Elle est aussi plus étendue, car l'élimination plus élevée des chlorures en limite moins l'emploi.

- Action plus prolongée également

- Son activité ne chute pas, ni avec le temps, ni avec la dose employée. En effet, son action reste constante, même administré plusieurs jours de suite.

- On souligne l'importance de son action respiratoire il y a une augmentation prolongé de la stimulation respiratoire sur un chien anesthésié. L'amplitude et le rythme sont augmentés de deux à six fois. Cette stimulation serait due à une augmentation de l'hypercapnie par l'action inhibitrice du Dichlorphénamide sur l'anhydrase carbonique.

In vivo :

- Le dichlorphénamide entraîne une diurèse chlorurée sodique, potassique et bicarbonatée.

  Son action ne diminue pas avec le temps, contrairement à celle de l'acétazolamide.

- l'acidose obtenue avec le Dichlorphénamide est plus faible qu'avec l'acétazolamide. Les bicarbonates éliminés sont à un plus faible taux.

- faible hyperchlorémie ; il s'oppose là aussi à l'acétazolamide.

- les fonctions rénales et particulièrement la filtration glomérulaire, ne sont pas modifiées. La toxicité est faible à leur niveau.

Il résulte de ces propriétés les usages thérapeutiques suivants :

Utilisation clinique :

- Dans les affections cardiaques : entraîne une fonte des oedèmes et peut maintenir la diurèse aux environs de deux litres.

- Dans les syndromes d'hypertension oculaire ; glaucôme en particulier.

- Dans les oedèmes rénaux métabolitiques, endocriniens, hépatiques,

- Et tout particulièrement, dans les syndromes d'insuffisance respiratoire chronique :

  .. Silicose
  .. Bronchites chroniques
  .. Emphysème
  .. Toute maladie pulmonaire entraînant une hypoventilation et une augmentation de la saturation en CO_2.

- Il aurait enfin, dans certaines circonstances, un intérêt comme antiépileptique, mais cette utilisation est encore à l'étude.

EN CONCLUSION :

Les alvéoles pulmonaires étant particulièrement riches en anhydrase carbonique, le Dichlorphénamide

y trouve son application : il modifie l'acidose sanguine et la saturation des hématies en oxygène et en gaz carbonique, dans le sens d'une amélioration de la ventilation pulmonaire.

Ce sont ces avantages que nous étudierons.

oOo

ANHYDRASE CARBONIQUE ET VENTILATION PULMONAIRE

L'ANHYDRASE CARBONIQUE :

est un enzyme présent à tous les niveaux de l'organisme :

- dans les globules rouges où elle favorise le transport du CO_2,
- dans les poumons où elle permet l'élimination de celui-ci,
- dans les tubules rénaux, elle favorise la formation de CO_2 et la réabsorption du sodium,
- également présente dans le pancréas, la salive, la muqueuse gastrique, l'humeur acqueuse, le système nerveux central, la sphère génitale...., mais, heureusement, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ne font sentir leur action à certains de ces niveaux, qu'à des doses toxiques !

Elle est strictement intra-cellulaire, et jamais extra-cellulaire.

Son rôle est de permettre la transformation de CO_2 en acide carbonique, et inversement, selon la réaction :

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons CO_3H_2$$

Le sens de cette réaction est conditionné par un certain nombre de facteurs : pH, tension artérielle, CO_2, ...

On comprend l'importance de cette réaction au niveau des tissus, du sang et des alvéoles pulmonaires, puisqu'elle permet l'élimination de CO_2. Celui-ci est transporté par le sang sous forme de CO_2 combiné (les bicarbonates) et de CO_2 dissous (la carboxyhémoglobine), des tissus vers les poumons.

Entre temps, le CO_2 stimule le centre respiratoire proportionnellement à sa concentration humorale et favorise ainsi sa propre élimination.

Au niveau des reins, les bicarbonates éliminés, grâce à l'anhydrase carbonique, sont la cause d'une acidose stimulant, elle aussi, le centre respiratoire.

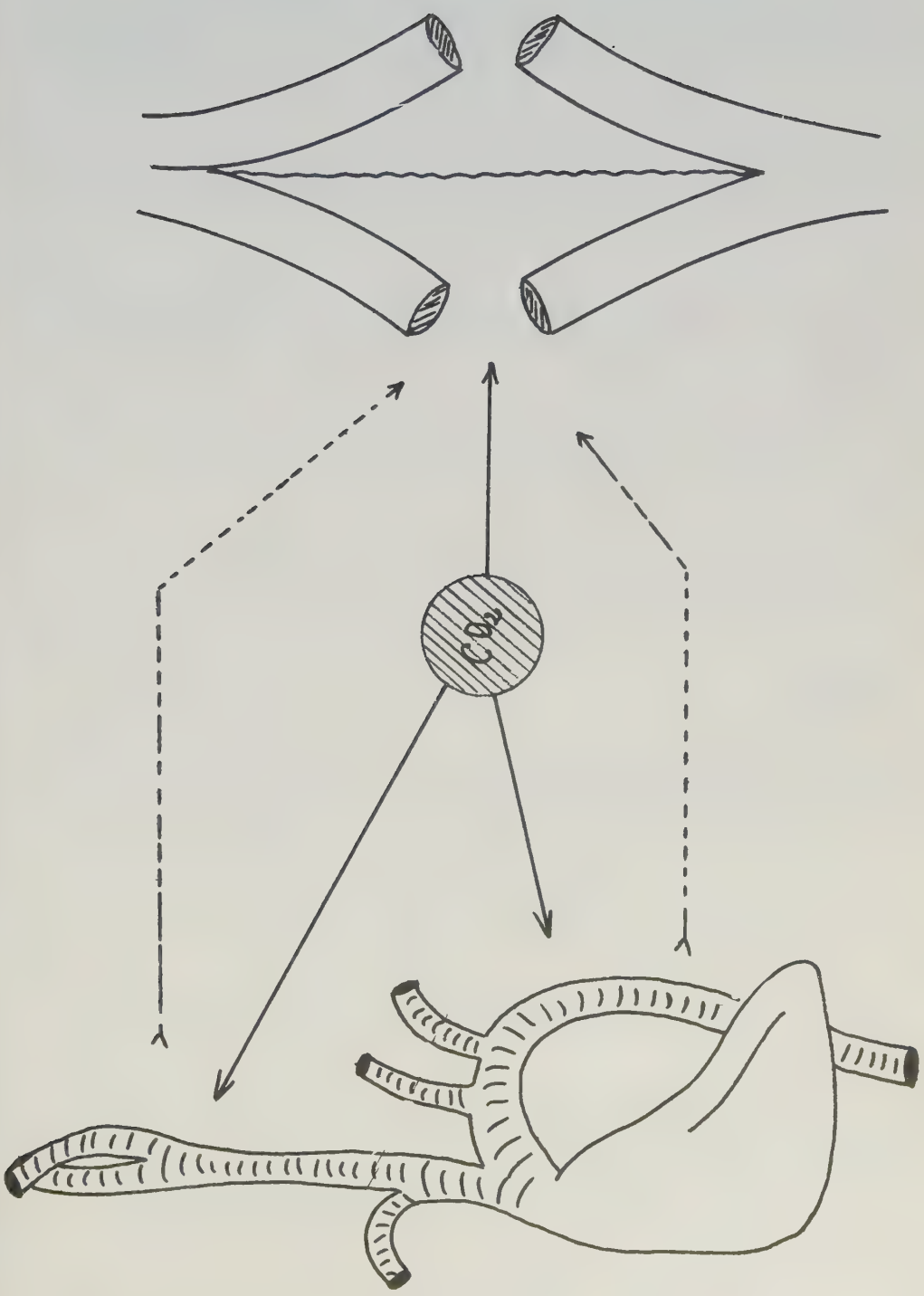
Le pH est donc essentiellement fonction de deux variables : le CO_2 alvéolaire et les bicarbonates rénaux.

CO_2, STIMULANT RESPIRATOIRE :

Cortex, réflexes pulmonaires, zones sensibles, excitateurs périphériques, influencent ce centre, situé au niveau du quatrième ventricule.

Mais il faut aussi insister sur le rôle des pressions artérielles de CO_2 et d'oxygène. Ils agissent de deux manières directement, ou par l'intermédiaire de zones chimio-sensibles.

Le CO_2 est l'excitant physiologique type, s'il augmente dans certaines proportions très précises. Le centre est par contre moins sensible à une chute de l'oxygène. Tous deux agissent également sur les zones sensibles aortiques et sino-carotidiennes (nerf de Hering et de Ludwig Cyon). Ces zones sont par contre plus sensibles à une diminution de l'oxygène que le centre respiratoire lui-même. (voir schéma ci-après).


CO_2

On ne peut que constater le rôle capital joué par CO_2 dans la stimulation bulbaire, et le rôle non moins capital qu'aurait un inhibiteur de l'anhydrase carbonique intervenant sur les transformations de ce gaz, c'est-à-dire sur la pression artérielle de CO_2. Il y aurait dès lors corrélation entre le taux sanguin de CO_2, son activité bulbaire et la présence, à un taux variable, d'anhydrase carbonique plus ou moins inhibée.

COMMENT SE FAIT LE REJET DE CO_2 ?

Celui-ci est :

- soit plasmatique : dissous ou combiné au sodium sous forme de bicarbonates,

- soit globulaire : dissous, c'est la carboxyhémoglobine ;
  combiné, ce sont les bicarbonates de potassium.

Mais parce que l'anhydrase carbonique est uniquement globulaire, c'est dans l'hématie que se fera la réaction de transformation. Cette réaction est réversible, et le CO_2 entre ou sort de l'hématie, par l'intervention de l'anhydrase carbonique.

Tissus ⟶ hématie

Hématie ⟶ alvéole pulmonaire.

Le CO_2 tissulaire périphérique entre dans l'hématie et se transforme :

- soit en carboxyhémoglobine

- soit en acide carbonique sous l'action de la carbo-anhydrase.

Des lors, deux possibilités :

.. rester dans le globule et se transformer en bicarbonates intra-globulaires,

.. rejoindre à nouveau le plasma, se combiner au chlorure de sodium, libérant de l'acide chlorhydrique et du bicarbonate de soude. Les ions Cl se combinent au potassium globulaire.

Il est à remarquer qu'un équilibre s'établit entre les substances intra et extra-globulaires.

(voir schéma ci-après).

Au niveau des poumons, le phénomène s'inverse et CO_2 se dégage :

$$\text{bicarbonates} \longrightarrow CO_3H_2 \longrightarrow CO_2$$

toujours par l'intervention de l'anhydrase carbonique. Et comme la pression alvéolaire de CO_2 est inférieure à sa pression artérielle, CO_2 rejoint l'air alvéolaire par simple différence de pression.

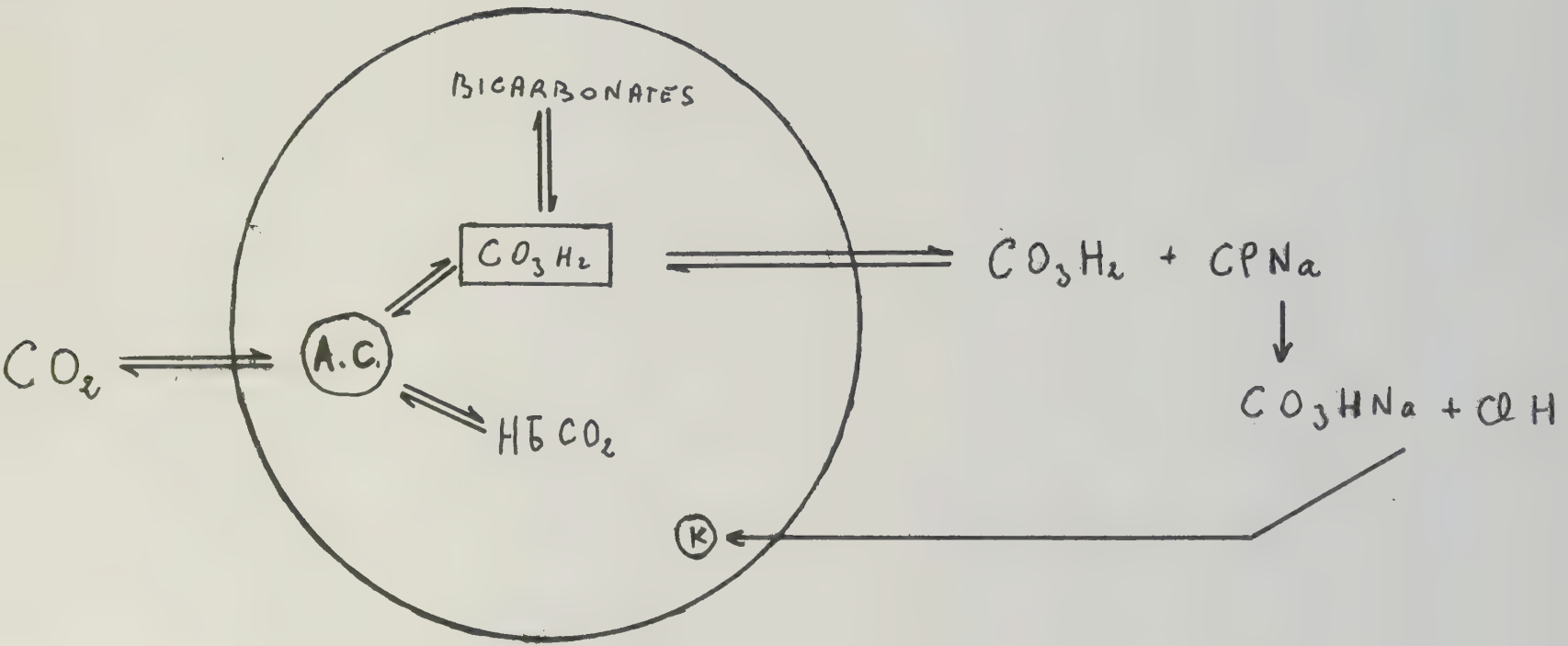
On comprend maintenant l'importance d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique dans l'équilibre acido-basique, lorsque cet inhibiteur porte son action aux points essentiels de régulation de cet équilibre : le rein et le poumon.

ANOXIE ET HYPOVENTILATION

Le pH est, à une constante près, fonction du rapport base/acide :

$$pH = cte + \log . \frac{\text{bicarbonates}}{\text{acides ou } CO_2}$$

S'il existe une hypoventilation, CO_2 ne se dégage plus suffisamment et entraîne une hypercapnie. Au début,


BICARBONATES
CO_3H_2
A.C.
CO_2
$HBCO_2$
K
$CO_3H_2 + CPNa$
$CO_3HNa + ClH$

ce phénomène est compensé par les substances tampons, d'où alcalose métabolique ; mais, par la suite, elles seront débordées et la conséquence en sera une augmentation du CO_2 dissous, donc une acidose gazeuse et une chute du pH. Le CO_2 dissous en excès stimulera le centre respiratoire et augmentera, pour un temps, le mécanisme de défense.

ROLE DU DICHLORPHENAMIDE :

Il est de modifier l'équilibre acido-basique en inhibant l'action de l'anhydrase carbonique.

De sorte que CO_2 ne se transforme plus en substance tampon et qu'il provoque une hypercapnie contrôlable, une acidose et une chute du pH.

Naturellement, son action est identique au niveau du tube rénal : le Dichlorphénamide entraîne une fuite des bicarbonates dans les urines, augmentant alors l'acidose, qui à son tour, augmente la ventilation. De même, le CO_2 non transformé en bicarbonates, faute d'anhydrase carbonique, excite le centre respiratoire. Tout ceci conduit à une élimination secondaire plus grande de CO_2, et à une remontée partielle du pH.

oOo

DICHLORPHENAMIDE ET INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE

Dans l'insuffisance respiratoire chronique, il y a une désaturation en O_2 et une augmentation de la saturation en CO_2, c'est-à-dire une augmentation de la pression artérielle de CO_2. C'est d'ailleurs pour cette raison que l'oxygénothérapie, salvatrice dans les hypoxies, devient dangereuse dans les hypercapnies : elle prive le bulbe de son stimulant essentiel, le CO_2, et supprime l'hypoxie stimulant glomus et zones sino-carotidiennes. Mais elle devient prescriptible si l'on administre parallèlement un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

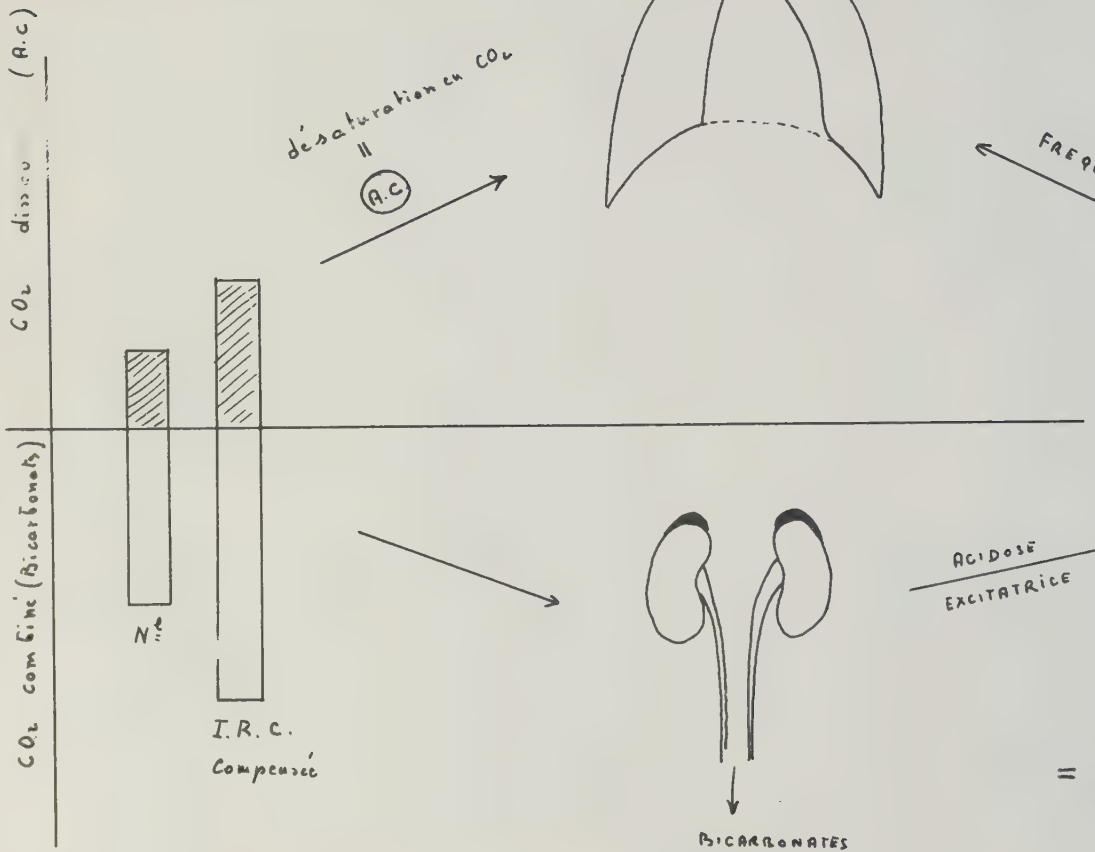
L'augmentation de CO_2 entraîne une acidose gazeuse. A cette acidose, le malade répond par une sensibilité moindre de son bulbe à ce gaz, une augmentation de ses bicarbonates et de sa réserve alcaline. Il provoque ainsi une alcalose métabolique qui va compenser l'acidose initiale et renormaliser le pH.

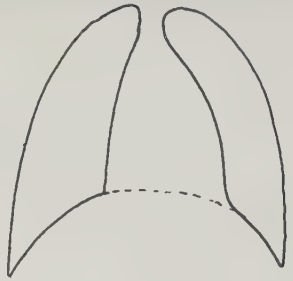
Les symptômes typiques de l'insuffisance respiratoire chronique apparaissent alors ; à savoir : dyspnée et cyanose. Signes cliniques que confirment les bilans fonctionnels de la ventilation et les dosages des saturations en CO_2 et O_2 sanguins.

Les troubles de cette hématose ont deux origines : l'hypoventilation et le trouble des échanges alvéolo-capillaires. Au niveau de ces troubles, le Dichlorphénamide agira par une double action, rénale et respiratoire:

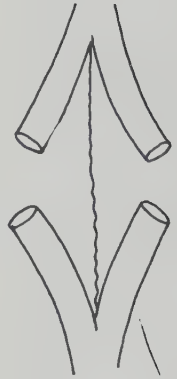
= Action Globulaire

= Action Respiratoire





FREQUENCE.



ACIDOSE
EXCITATRICE

= Action Rénale.

(AC) : Anhydrase Carbonique.

1 - L'action rénale :
l'hypoventilation, en effet, est traitée par l'acidose métabolique due à la diurèse bicarbonatée. Cette acidose stimule le centre respiratoire et améliore fréquence et amplitude.

2 - L'action respiratoire, proprement dite, se fait sentir au niveau des alvéoles pulmonaires, d'une part, par la fréquence et l'amplitude, nous l'avons vu ; d'autre part, par l'augmentation de la saturation en O_2, alors que la saturation en CO_2 diminue. Ceci dans les circonstances où la perméabilité de la membrane alvéolaire permet encore des échanges satisfaisants, ce qui n'est pas toujours le cas !
(voir schéma)

L'action est donc double : rénale et pulmonaire :

- rénale, par l'intermédiaire des bicarbonates,
- pulmonaire, par l'intermédiaire de l'anhydrase carbonique inhibée,

et au total, le problème revient à lutter contre une acidose gazeuse par une acidose métabolique (voir schéma ci-après).

En effet, l'insuffisance respiratoire chronique, qui entraîne une acidose gazeuse compensée ou non par une alcalose métabolique, est contrecarrée par une acidose métabolique (chute des bicarbonates) ; elle entraîne à son tour une chute du CO_2 dissous, tout en agissant directement sur lui, en redonnant une certaine sensibilité au centre bulbaire à toute variation de la Pression artérielle de CO_2, par l'intermédiaire de cette acidose.

Dès lors, il est possible, grâce au Dichlorphénamide, d'adapter en partie les possibilités respiratoires du malade à une certaine activité vitale. C'est le but recherché.

COMPARAISON AVEC L'ACETAZOLAMIDE :

On a cherché à obtenir des résultats analogues avec l'acétazolamide, dont le principe d'action sur l'anhydrase carbonique est le même. Mais deux inconvénients majeurs ont limité son emploi dans cette spécialité.

En effet, s'il est meilleur diurétique que le Dichlorphénamide, son action s'épuise trop vite, et il provoque une hyperchlorémie non contrôlable. De là, l'intérêt du Dichlorphénamide dans les insuffisances respiratoires chroniques, où les traitements sont toujours longs et faits de patience.

oOo

OBSERVATIONS

A PROPOS DE I3 OBSERVATIONS DE M. SADOUL

Les résultats publiés dans "la presse médicale de NANCY", par Monsieur SADOUL , confirment, par le laboratoire, les possibilités théoriques du Dichlorphénamide.

CONDITIONS D'EXPERIMENTATION

Chez treize malades en insuffisance respiratoire chronique, on a dosé systématiquement : pH, le CO_2 plasmatique, la pression artérielle de CO_2 et l'oxyhémoglobine artérielle. Des examens plus poussés furent effectués chez dix d'entre eux : la diurèse hydrique, sodium, chlore et potassium sanguin et urinaire. Ces dosages furent réalisés la veille du traitement, et le lendemain de l'arrêt du Dichlorphénamide.

Dose quotidienne de Dichlorphénamide : 200 mg, sans adjonction de potassium. Régime alimentaire normal.

Au traitement par le Dichlorphénamide s'ajoutaient naturellement : antibiotiques, tonicardiaques, bronchodilatateurs, draînage de posture, réanimation respiratoire à l'appareil d'Engstroem pour certains.

RESULTATS :

1 - Modifications sanguines :

- sur les électrolytes sanguins :

= le taux de potassium sanguin diminue suffisamment pour obliger à une surveillance relative, si le traitement excède trois ou quatre jours.

= Na reste sensiblement constant.

= Cl n'augmente que peu.

- sur l'équilibre acido-basique :

= diminution notable du CO_2 plasmatique ; d'après les résultats de M. SADOUL, la valeur du CO_2 total plasmatique de 13 malades est passée, en moyenne, de 76, 1 à 63, 7 volumes.

= acidose franche. La variation d'acidose a été de 7, 385 à 7, 320. Cette variation a toujours été retrouvée chez les malades, à l'exception de deux d'entre eux qui aggravèrent cette acidose.

= Il ne semble pas que des doses plus fortes de Dichlorphénamide aient augmenté cette acidose.

2 - Modifications pulmonaires :

- La pression artérielle de CO_2 diminue en moyenne peu : de 55, 5 à 53, 3 mm de mercure.

dans 4 cas sur 13, elle a augmenté

dans les autres cas, elle a toujours diminué

dans les cas modérés, avec 400 mg de Dichlorphénamide, on peut espérer sa normalisation (37, 7 mm de mercure).

- La saturation en oxyhémoglobine s'élève, elle, de 70, 3 à 75, 8 %. Elle a diminué dans les quatre mêmes cas, signalés plus haut.

3 - Modifications urinaires :

- sur la diurèse : son augmentation a été fonction de l'importance des oedèmes ; mais, dans l'ensemble, celle-ci reste modérée, et, dans deux cas, même, le résultat fut pratiquement nul.

Dans les autres cas, la diurèse oscilla autour de 1 l. 5 à 2 litres par jour, à l'exception d'un malade qui atteignit le record de 15, l. 6 en quatre jours.

A remarquer : Déjà, on peut ajouter qu'en tant que diurétique, il provoque des diurèses modérées, plafonnant en général aux environs de 2 litres, 2 litres 1/2. D'autre part, son action se fait sentir dans un délai en général rapide, de 6 à 24 heures, mais cette action ne peut certaines fois débuter qu'au bout de 36 à 48 heures. On a même vu une action se manifester seulement à partir du cinquième jour.

- sur les électrolytes urinaires : les éliminations du chlore et du sodium sont supérieures à celles du potassium.

A remarquer :

- la conséquence en est, qu'en courte cure, on peut se dispenser parfois d'une prescription de potassium parallèle à celle du Dichlorphénamide.

- contrairement à la diurèse provoquée par l'acétazolamide, l'élimination du chlore est sensiblement proportionnelle à celle du sodium : pas d'hyperchlorémie obligeant à l'arrêt du traitement. C'est un atout majeur lorsqu'il s'agit d'un traitement de longue durée, comme dans le cas présent.

DISCUSSION :

Dans les treize observations étudiées ici, on rapporte deux échecs complets, à tous les niveaux. On a

évoqué des troubles digestifs gênant l'absorption du produit pour l'un, et une grande asystolie pour l'autre. Là, seuls les diurétiques mercuriels auraient eu une efficacité.

Quant aux malades dont les traitements ont été prolongés, ils ont présenté une diminution, mais non un arrêt de l'élimination électrolytique, et le taux est toujours resté supérieur au taux initial.

A la reprise d'une deuxième cure, après quelques jours de repos, chez trois malades, la diurèse fut supérieure à celle observée lors du premier essai, à l'exception d'un grand asystolique qui, là aussi, n'a pas réagi au traitement.

Pour des médications de courte durée, il semble que l'on puisse se dispenser de l'adjonction de potassium, mais il s'impose dans un traitement prolongé.

On souligne l'intérêt, dans un traitement prolongé, d'une élimination sensiblement parallèle de sodium et de chlore. L'opposition est là, nette, entre l'acétazolamide et le dichlorphénamide, puisque l'acétazolamide entraîne une hyperchlorémie difficilement contrôlable, obligeant à l'arrêt du traitement, et que, de plus, son effet est vite épuisé. Tous deux, par contre, provoquent une acidose métabolique.

Si l'amélioration de la pression artérielle de CO_2 est parfois importante, il faut déplorer son manque de régularité dans quelques cas.

Un danger demeure : le risque d'aggraver parfois une acidose métabolique déjà existante, lorsque les troubles mécaniques de la ventilation sont trop importants. Les deux acidoses s'ajoutent, puisque l'hyperventilation réactionnelle ne se fait pas ; le pH peut alors chuter considérablement et entraîner à son tour une fuite du potassium intracellulaire.

D'où contre-indications importantes : les insuffisances respiratoires décompensées, avec insuffisance respiratoire aiguë à pH très bas, et la règle de demander une réserve alcaline avant tout traitement au Dichlorphénamide, lorsque l'état du malade fait supposer une forte acidose préexistante.

oOo

A PROPOS DE 28 OBSERVATIONS DE M. OLLAGNIER

CONDITIONS D'EXPERIMENTATION

Parmi ces 28 observations, 20 représentent des cas homogènes, tous hommes, souffrant d'insuffisance respiratoire chronique, du type obstructif, avec un V.E.M.S. inférieur à 1,5 (volume expiratoire maximum seconde) :

- 1 asthmatique ancien,
- 10 bronchitiques chroniques,
- 9 tuberculeux anciens avec emphysème.

A part, deux insuffisants respiratoires par obésité:

un cirrhotique avec anasarque
un asystolique global.

- 15 d'entre eux reçoivent 200 mg de Dichlorphénamide par jour, en une fois, le matin à jeun, pendant une semaine.
- 9 reçoivent la même dose pendant quinze jours,
- 3 pendant un mois, sans interruption.

Une dose d'entretien de 100 mg par jour sera donnée à 10 malades, deux jours par semaine.

Pour prescrire le Dichlorphénamide, on attendit la stabilisation du mal, parfois après une hospitalisation de plusieurs semaines, pour que les résultats obtenus soient bien le fait du produit.

RESULTATS :

Ils portent tout particulièrement sur I5 d'entre eux pour lesquels les analyses de laboratoire ont été publiées.

1 - Modifications sanguines :

Effet sur l'équilibre acido-basique et la tension de CO_2

- pH : diminue dans 13 cas
  reste nul dans 1 cas
  augmente d'un centième d'unité dans 1 cas

- le CO_2 total chute dans tous les cas, en moyenne de 8 m. Mol/litre

- la pression de CO_2 (artérielle) chute 13 fois de 8,4 mm de Hg; augmente 2 fois (cela serait dû à une hyperventilation d'origine émotive au moment de l'examen).

(voir tableau I ci-après)

Effet sur la saturation oxygénée du sang artériel :

Huit fois sur quinze la normalisation est obtenue en 8 jours.

Un cas s'est vu amélioré de 8,1% du taux initial.

(voir tableau II ci-après)

Effet sur les électrolytes du plasma :

On constate que :

- le sodium est éliminé d'une manière variable suivant le sujet.

- le potassium est éliminé en plus grande quantité 8 fois sur I4.
- les chlorures augmentent 9 fois sur 15, mais faiblement, de sorte que l'élimination du chlore et du sodium restent sensiblement parallèles.

Chez ces quinze malades, on n'a pas administré de potassium, pour ne pas modifier les résultats électrolytiques. Par la suite, et par prudence, les malades prirent 50 cg de chlorure de potassium ; malgré cela, avec un traitement poursuivi plus d'une semaine, l'équilibre ionique n'a pas été modifié. (voir tableau ci-après).

2 - Modifications pulmonaires :

Effet sur la ventilation alvéolaire (technique d'Enghoff Rossier)

Le rapport $\frac{\text{VA (Ventilation Alvéolaire)}}{\text{V (Ventilation)}}$ augmente après une semaine de traitement, et va même jusqu'à se normaliser. Il est intéressant de constater trois cas particuliers où le résultat fut particulièrement heureux :

le rapport est passé de 33, 6 à 62
de 47, 8 à 70
de 53, 7 à 60

(voir tableau ci-après)

3 - Modifications urinaires :

Effet sur la diurèse :

- Elle fut, en moyenne, peu importante, mais il faut souligner qu'il n'y avait, en réalité que deux oedémateux : un cirrhotique qui urina de 1,l. 8 à 2,l. 6 par jour,
un asystolique avec anarsaque.

TABLEAU I.

Effet de la Dichlorphénamide sur l'équilibre acide-base et la tension partielle d'anhydride carbonique du sang artériel.

	pH 38° C			CO_2 TOTAL (m. Mol./l.)			Pa CO_2 (mm. Hg)		
	Av.	Ap.	Δ	Av.	Ap.	Δ	Av.	Ap.	Δ
	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ro...	7,36	7,29	— 0,07	29,7	21,4	— 8,3	49	42	— 7
Co...	7,39	7,26	— 0,13	25,4	15,5	— 9,9	41,8	32,7	— 9,1
Lo...	7,38	7,31	— 0,07	27,8	17,5	— 10,3	45,2	31,1	— 14,1
Ni...	7,44	7,26	— 0,18	21,9	16	— 5,9	31,3	33,5	+ 2,2
La...	7,30	7,30	0	25,6	17,9	— 7,7	49,3	34,6	— 14,7
Be...	7,47	7,33	— 0,14	23,7	16,7	— 7	31,6	30,3	— 1,3
Au...	7,39	7,31	— 0,08	26,7	15,9	— 10,8	41,8	30,1	— 11,7
Pa...	7,37	7,29	— 0,08	25,6	17,4	— 8,2	42	34,4	— 7,6
He...	7,46	7,34	— 0,12	26,5	18,1	— 8,4	33,3	31,7	— 1,6
Si...	7,41	7,37	— 0,04	24,2	14,2	— 10	36,8	23,4	— 13,4
Pl...	7,39	7,32	— 0,07	21,1	15,2	— 5,9	33,2	27,9	— 5,3
Bo...	7,32	7,33	+ 0,01	19,5	15,6	— 3,9	36,1	28,3	— 7,8
Pe...	7,53	7,40	— 0,13	30,4	17,8	— 12,6	35,5	27,4	— 8,1
Je...	7,44	7,34	— 0,10	26,9	17	— 9,9	38,2	30,2	— 8
Be...	7,46	7,33	— 0,13	17,4	15,9	— 1,5	23,6	30,4	+ 6,8

Effet de la Dichlorphénamide
sur la saturation oxygénée du sang artériel.

	Sa O_2 (%)		
	Avant	Après	Δ
	—	—	—
Ro...	91	95,2	+ 4.2
Co...	92,5	98,5	+ 6
Lo...	96	96,5	+ 0,5
Ni...	86,5	91	+ 4,5
La...	93,5	92,1	— 1,4
Be...	96,7	92	— 4,7
Au...	91	95	+ 4
Pa...	87,5	91,9	+ 4,4
He...	95,5	95,3	— 0,2
Si...	87,9	96	+ 8,1
Pl...	93,6	94.6	+ 1
Bo...	91,8	95.9	+ 4.1
Pe...	93,7	94.9	+ 1.2
Je...	96,9	94.3	— 2.6
Be...	92,2	95,6	+ 3,4

Tableau III.

Effet de la Dichlorphénamide
sur les électrolytes (Sodium, Potassium, Chlore) du plasma.

	Sodium (mEq./l.)		Potassium (mEq./l.)		Chlorures (mEq./l.)		
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Δ
	—	—	—	—	—	—	—
Ro...	130	139	4,15	4	94	101	+ 7
Co...	141,5	137	3,9	4,35	102	108	+ 6
Lo...	136	138	3,10	3,5	98	112	+ 4
Ni...	134	131	4,65	3,4	106	112	+ 6
La...	131	136	3,9	3,5	104	103	— 1
Be...	137	138	4,05	3,85	107	109	+ 2
Au...	135	150	4	3,7	—	108	—
Pa...	139	140	4,15	4,5	99	102	+ 3
He...	140	140	4	3,85	106	108	+ 2
Si...	149	146	4,4	4,2	110	114	+ 4
Pl...	—	144	—	4,1	—	102	—
Bo...	140	143	4,6	4,2	103	103	0
Pe...	149	145	4,25	4,5	103	104	+ 1
Je...	146	145	5	6	104	100	— 4
Be...	143	142	3,9	4,3	104	100	— 4

TABLEAU III

Effet de la dichlorphénamide sur la ventilation alvéolaire

	$\dot{V}_A$		$\dot{V}_{A/\dot{V}}$	
	Avant	Après	Avant	Après
Ro...	2,63	3,35	40	34,8
Co...	4,03	5,66	53,7	60
Lo...	5,92	5,34	59,2	60
Ni...	6,02	5,05	40	36
La...	3,94	—	43,7	—
Be...	5,41	3,63	60	48
Au...	4,12	5,16	51	51,6
Pa...	4,44	3,79	55,5	54
He...	2,19	4,38	33,6	62
Si...	—	—	—	—
Pl...	4,62	4,85	62,4	58,7
Bo...	4,78	6,31	47,8	70
Pe...	6,32	5,99	63,2	63
Je...	4,51	5,67	58,5	63
Be...	8,42	5,37	84	59,6

Là, les diurétiques classiques n'ont pu réduire les oedèmes ; ils furent combattus avec 200 mg de Dichlorphénamide, et la diurèse passa de 1,ℓ 3 à 2 litres en moyenne.

- Un silicotique tuberculeux, dont la diurèse était de l'ordre de 1 litre par jour, était traité au polyurène tous les 5 jours, pour provoquer une diurèse qui était alors aux environs de 4 litres. Le relais fut établi par le Dichlorphénamide pendant 40 jours ; il urina deux litres en moyenne.

- Un bronchitique chronique depuis 1918, avec bronchorrhée purulente, hivernale, et crises asthmatiques, avait une diurèse inférieure à 1 litre avec l'hydrochlorothiaside. Les diurétiques mercuriels n'entraînaient jamais une diurèse supérieure à 2,ℓ 5. Le Dichlorphénamide permit de maintenir la diurèse de 1,ℓ 5 à 2 litres par jour. Le malade sortit avec un traitement d'entretien de 100 mg par jour, toutes les deux semaines.

- Il faut surtout s'attendre à un bon effet diurétique chez les oedémateux ; ailleurs, on peut cependant avoir d'agréables surprises !

DISCUSSION :

L'effet du Dichlorphénamide est très satisfaisant quant à sa tolérance. Il n'entraîne qu'une faible modification de la kaliémie. Le chlore et le sodium s'éliminent parallèlement. Son action est persistante. Ce sont là deux caractéristiques particulières au Dichlorphénamide, si on le compare à l'Acétazolamide. Il entraîne d'autre part une fuite rapide des bicarbonates, provoquant ainsi une acidose métabolique, puis une fuite du CO_2.

Quant à la régularité de son action en tant que diurétique, elle réserve des surprises, mais peut être néanmoins importante dans le cas d'oedèmes.

Enfin, son action respiratoire entraîne toujours une chute de CO_2 total, avec chute du pH, I4 fois sur I5.

oOo

A PROPOS DE 17 OBSERVATIONS DE MM NICOL & PRIDE

Elles offrent l'intérêt de comparer les résultats obtenus par le Dichlorphénamide avec ceux obtenus lorsque le malade reçoit du Placébo.

CONDITIONS D'EXPERIMENTATION

Messieurs NICOL et PRIDE prennent comme critère d'hypoventilation alvéolaire une pression de CO_2 inférieure à 54 mm de Hg. Le volume expiratoire maximum/minute de ces malades étant inférieur à 0,9 litre.

Ces 17 malades sont tous des bronchitiques chroniques.

Le n° 13 est cypho-scoliotique ; aucun d'eux n'a eu de crise aiguë depuis trois mois ; 9 malades ont souffert d'insuffisance cardiaque et 8 d'entre eux sont actuellement compensés. Les traitements en cours ne sont pas interrompus, y compris les traitements par les diurétiques.

Les malades, mis en observation depuis 15 jours, sont groupés par paires d'âge semblable et de taux de CO_2 analogue. La dose de Dichlorphénamide est de 200 mg par jour, en prises fractionnées, après les repas.

Les cures sont de quatre semaines, à quatre semaines d'intervalle. Dans chaque groupe de deux, l'un est au Dichlorphénamide, l'autre au Placébo. Puis, repos pendant un mois, et l'on inverse l'administration des produits le mois suivant.

Les malades sont vus tous les quinze jours et chaque fois, ils sont examinés complètement : état général, appareil cardio-vasculaire, pulmonaire... On prend en considération : nausées, céphalées, vomissements, douleurs épigastriques... De même, sont étudiés chaque fois : expectoration, pression veineuse jugulaire, sifflement trachéal, poids, V.M.E/S. Le sang est prélevé au bras sans garrot.

RESULTATS :

1 - Modifications sanguines :

- Pression de CO_2 veineux mélangé : elle chute de l'ordre de 15,6 % avec le traitement. Ceci est atteint et vérifié à la deuxième semaine et ne variera plus guère jusqu'à la quatrième semaine. Cette pression chute nettement chez 9 des 17 malades, et 5 d'entre eux se normalisent par le traitement. Cette variation n'a pas de rapport avec la pression initiale.

- Contenu total du CO_2 plasmatique ; il chute chez tous les malades pendant les quatre semaines de traitement.

- Autres électrolytes du plasma et urée : avec le Dichlorphénamide, légère hyperchlorémie. Hypokaliémie chez 14 malades (nette chez 8 d'entre eux. L'urée a augmenté chez 7 malades pour 1/10ème de sa valeur environ ; elle revient à la normale rapidement avec l'arrêt du traitement.

2 - Modifications pulmonaires :

- Dyspnée : amélioration 7 fois sur 17 avec le Dichlorphénamide ; mais 6 le sont également avec le Placébo. Jamais il n'y a eu d'aggravation.

- Toux, état général , symptômes: pratiquement pas de modifications, à l'exception du n° 14 qui fit une insuffisance cardiaque à la dernière semaine du Placébo.

DISCUSSION :

On ignore a priori chez qui le Dichlorphénamide sera profitable ; mais il présente un réel intérêt clinique chez celui qui y est sensible : tous les malades ont vu leur pression de CO_2 diminuer, et 5 d'entre eux sont sortis de l'hôpital avec des pressions normalisées. Comme le coeur pulmonaire est fonction des taux de CO_2 et de O_2, et de leurs perturbations, on comprend que le Dichlorphénamide puisse permettre, en reculant cette échéance, l'amélioration du pronostic de la maladie.

Puis Messieurs NICOL et PRIDE cherchent à élucider le principe d'action du Dichlorphénamide , sans toutefois, disent-ils, y parvenir. L'amélioration de la respiration porte, ou sur le mécanisme, le travail respiratoire, ou sur les échanges gazeux. Comme ici, on ne peut prouver une production moindre de CO_2 tissulaire sous l'action du traitement, on est bien obligé de conclure que si la pression de CO_2 diminue, cela est dû à une ventilation meilleure. Comment se fait alors cette amélioration ? En effet, si la ventilation s'améliore, il doit y avoir une augmentation de la fréquence respiratoire, donc de la dyspnée ; or, ce n'est pas le cas. Il faut donc, que ce soit la capacité respiratoire qui augmente, ou l'effort de la respiration qui diminue. Seule cette dernière possibilité est envisageable, et cette théorie est plausible puisque : pas de dyspnée, pas d'amélioration de la V.E.M./S, et pourtant chute importante de la pression de CO_2. Mais il faut bien admettre que le phénomène est encore bien mal expliqué.

oOo

A PROPOS DE 7 OBSERVATIONS DE M. SIMSON

CONDITIONS D'EXPERIMENTATION

L'étude porte sur 7 emphysémateux :

- 4 sont nettement désaturés, avec une pression de CO_2 supérieure à 60 mm de Hg, et en légère acidose.

- 2 sont peu désaturés, avec une pression de CO_2 entre 50 et 55 mm de Hg, et compensés.

- 1 a sa pression de CO_2 normale.

La dose quotidienne de Dichlorphénamide est de quatre fois 50 mg.

RESULTATS

1 - Modifications sanguines :

- La pression de CO_2 diminue de 5 à 15 mm de Hg

- La saturation en O_2 augmente de 6 à 10% dans deux cas.

- le pH diminue de 0, 11 en moyenne et revient à son taux précédent.

2 - Modifications pulmonaires :

- la ventilation forcée expiratoire augmente, en général de 25%.

3 - Modifications urinaires :

- la diurèse de deux insuffisants cardiaques, ayant une pression de CO_2 supérieure, ne s'est améliorée que dans un cas seulement, et après cinq jours de traitement. Parallélement, il y a eu fuite de Cl et de Na, alors que le potassium est resté inchangé.

DISCUSSION :

Trois malades arrêtent leur traitement pour des maux de tête violents;

L'un d'eux doit s'arrêter pour des fourmillements au bout des doigts.

Un malade souffre de céphalées et à l'impression d'avoir absorbé un stupéfiant, mais continue néanmoins.

Quant au sixième malade, souffrant de céphalées pendant une demi-heure après la prise du comprimé, il continue lui aussi : "on se sent tellement bien ensuite, dit-il, que cela en vaut la peine". Chez cette personne, le volume respiratoire forcé aura presque doublé, après traitement.

Les effets toxiques semblent apparaître pour des doses supérieures à 100 mg par prise.

L'effet thérapeutique pourrait se prolonger pendans un mois après l'arrêt du traitement.

Pour Monsieur SIMSON, l'amélioration subjective est telle que le traitement vaut la peine d'être entrepris.

Mais comment se fait-il que le Dichlorphénamide ait été si mal supporté ? Car il semble que dans toutes les observations réunies de tous les auteurs, si ces mêmes incidents ont été rapportés, ils le furent dans une proportion et une intensité moindres.

A PROPOS DE 15 OBSERVATIONS DE M. NAIMARK

CONDITIONS D'EXPERIMENTATION

Il a été prescrit 200 mg par jour de Dichlorphénamide, pendant 2 à 30 semaines, à 15 malades insuffisants respiratoires sévères, avec hypoxie et hypercapnie, répartis ainsi :

11 emphysémateux

1 tuberculeux ayant subi déjà une thoracoplastie

- 1 tuberculeux avec cyphoscoliose prononcée
- 2 fibroses pulmonaires.

Tous à l'exception d'un seul, ont reconnu être moins dyspnéiques, avoir une meilleure tolérance à l'effort et une plus grande sensation de bien être. Parallélement, s'opéraient une chute tensionnelle bénéfique, une augmentation de la saturation en oxygène, et une diminution de la saturation en CO_2 chez 14 d'entre eux.

Avec l'arrêt du traitement, aggravation clinique, mais celle-ci est à nouveau corrigée par une reprise de la médication au Dichlorphénamide :

- la pression alvéolaire en oxygène augmente 7 fois sur 9
- la pression artérielle en oxygène augmente également 7 fois sur 9
- la ventilation pulmonaire également.

- le volume d'air respiré tend à augmenter, alors que la fréquence de la respiration tend à diminuer.

- la tension enoxygène augmente en moyenne de 0,67 litre par minute.

- la ventilation augmente en moyenne de 0,6 litre par minute.

RESULTATS :

1 - Modifications sanguines :

Effet sur l'équilibre acido-basique :

= le pH s'acidifie fortement au dénut, puis remonte légèrement.

= le chlore sérique augmente peu

	Variation du pH sous traitement	Variation du contenu en CO_2
1	- 0,09	- 6,5
2	- 0,03	- 5,9
3	- 0,06	- 7,8
4	- 0,01	- 3,7
5	- 0,04	- 7,7
6	0,0	- 5,4
7	0,0	- 8,5
8	- 0,08	- 4,6
9	0,0	- 7,9
10	- 0,06	- 6,1
11	+ 0,05	- 6,8
12	- 0,04	+ 8,6
13	- 0,06	- 3,9
14	- 0,08	- 4,6
15	- 0,11	- 5,9

- Effet sur la tension des gaz

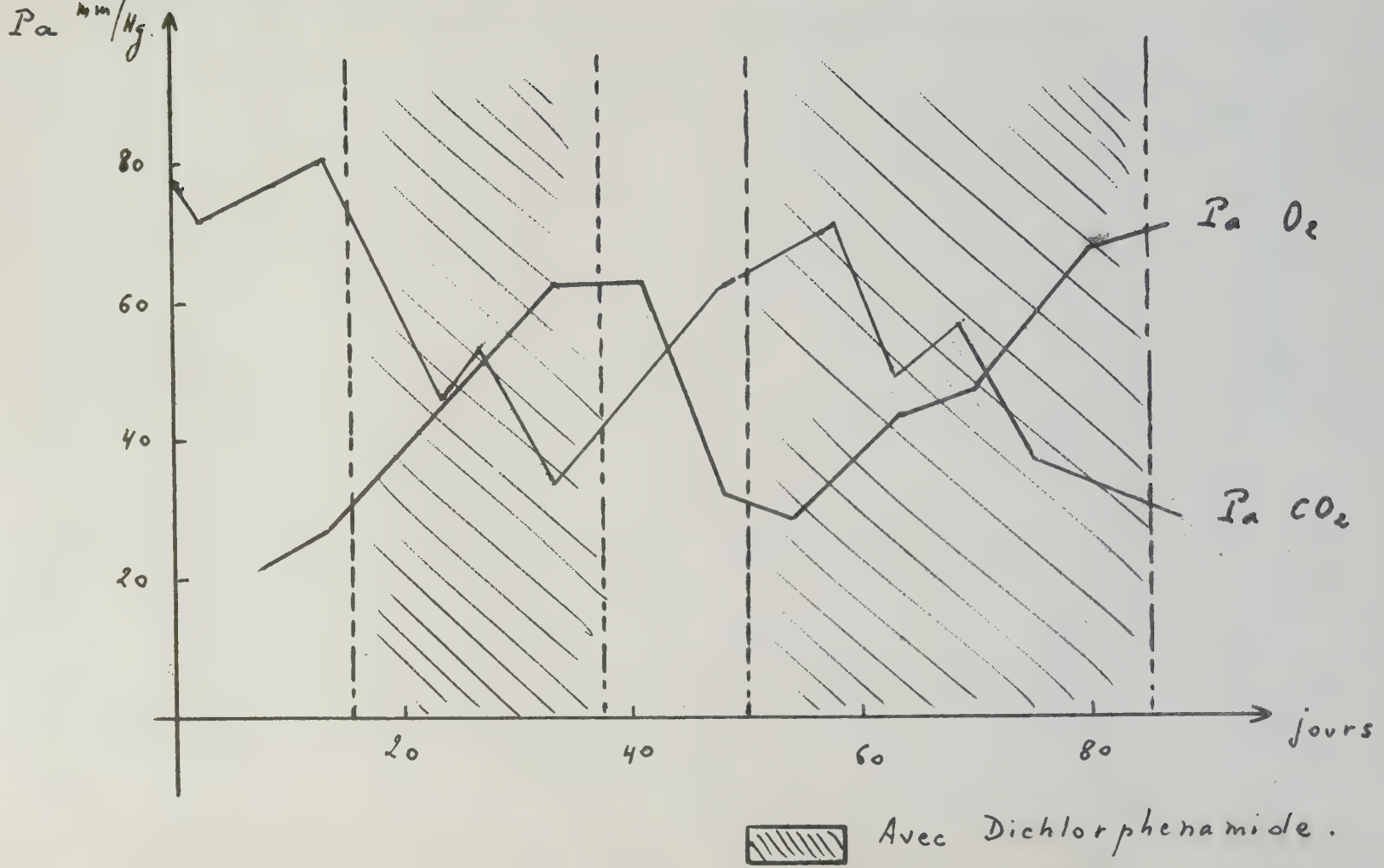
a - Variation de la tension des gaz étudiée sur 1 seul patient (emphysémateux, recevant 200 mg par jour de Dichlorphénamide)

(voir ci-après schéma)

b - Variations numériques étudiées sur les I5 patients :

	Pa CO_2 (mm Hg)	Durée Tt (semaines)	Pa O_2 (mm Hg)
1 emphysème	- 9,4	30	+ 16,5
2 "	- 9,5	13	+ 15,6
3 "	-10	12	+ 21,2
4 "	- 8,3	11	+ 7,5
5 "	-14,2	8	+19,1
6 "	- 14,3	8	+ I8,8
7 "	-22,5	4,5	+ 24
8 "	- 5,7	4	+ 13,3
9 "	-19,5	2	+ 19
10 "	- 7	2	+ I,5
11 "	-17,7	I,5	+ 24,7
12 tuberculeux + thoracoplastie	-I8,5	12	+ 2I
13 tuberculeux + cyphosciolose	+ 2,4	3	+ 16
14 Fibrose diffuse	-6	7	+ 8
15 Silicose	- 4	2	+ 17,5

N.B. - Les chiffres indiqués ci-dessus correspondent aux variations dues au traitement.


Pa mm/Hg.
80
60
40
20
20
40
60
80
jours
Pa O2
Pa CO2
Avec Dichlorphenamide.

2 - Modifications pulmonaires

- Effet sur la ventilation alvéolaire :

Variation ventil. alvéolaire (L/mn)	Variation pres. alvéolaire de O 2 (mm Hg)	Gradiant de O 2 (alvéolo-artériel)
+ 2,29	+ 31,5	+ 13
+ 1,09	+ 23,5	+ 10,5
+ 1,15	+ 10,5	+ 0,5
+ 0,67	+ 8,5	+ 7
+ 0,40	+ 13	- 3
+ 0,96	+ 26	+ 3,5
+ 0,33	- 7	- 18
+ 0,59	- 3	- 18,5
+ 0,41	+ 9	- 1

3 - Modifications urinaires :

- Effet sur la diurèse

net chez deux malades seulement.

- Effet sur les électrolytes urinaires :

fuite de sodium, du potassium, du chlore et des bicarbonates.

DISCUSSION :

Au total, il est intéressant de constater que là aussi, une amélioration des résultats de laboratoire prouve l'efficacité du traitement.

1 - Les courbes de saturation de CO_2 et de O_2 se croisent en "X". 14 malades sur 15 abaissent leur pression de CO_2 de façon notable, et l'un d'eux voit celle-

ci chuter de 22,5 mm de Hg. I5 malades sur I5 augmentent leur saturation en O_2, et 4 d'entre eux voient cette augmentation portée à plus de 20 mm de Hg.

Cette action ne se fait sentir que pendant la période de traitement. Son efficacité décroît très vite après l'arrêt de celui-ci. Si l'on compare cette action pulmonaire à l'action du Dichlorphénamide en tant que diurétique, l'action rénale se prolonge plus que l'action pulmonaire.

2 - Le pH, lui, diminue 11 fois, demeure inchangé 3 fois et augmente 1 fois.

Cela met en évidence le paradoxe de certains résultats . c'est précisément là où les courbes de saturation sont les plus améliorées que le pH varie le moins. Aucune théorie satisfaisante n'explique ce phénomène. Aussi peut-on dire que le mode d'action du Dichlorphénamide, partant celui de l'anhydrase carbonique, n'est pas encore élucidé.

3 - La ventilation étudiée sur 9 malades montre une amélioration de 7 cas, et une aggravation de 2.Quant au gradiant de O_2 artériolo-alvéolaire, il n'augmente que 5 fois sur 9 .

Monsieur NAIMARK et ses collaborateurs jugent que la diminution de la pression artérielle de CO_2 peut être due à une meilleure ventilation, à une diminution de production tissulaire de CO_2, ou une association des deux processus. L'hypothèse d'une diminution de CO_2 est avancée parce que l'acétazolamide, produit similaire, entraîne une diminution du métabolisme chez le rat, ou une augmentation des stocks en CO_2 chez le chien. Et comme le Dichlorphénamide inhibe l'anhydrase carbonique, on peut songer effectivement à une augmentation de la réserve en CO_2 tissulaire pendant le traitement.

oOo

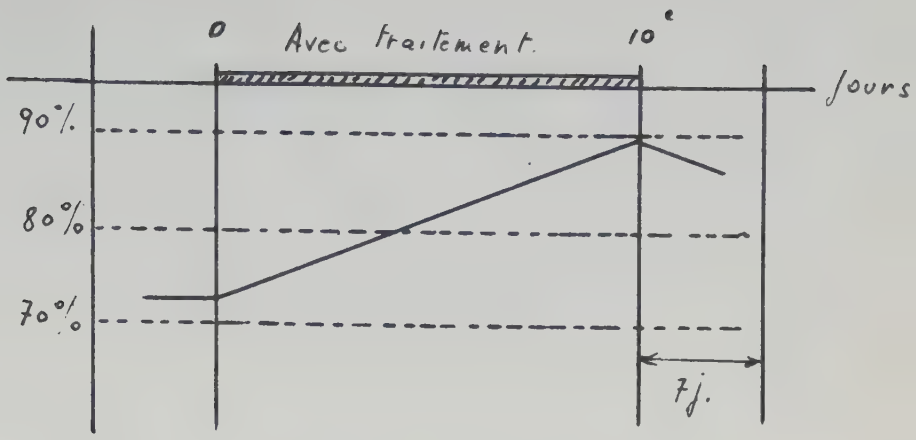


Tableau I (Courbe de saturation en O_2)

Tableau I (Courbe de saturation en O 2)

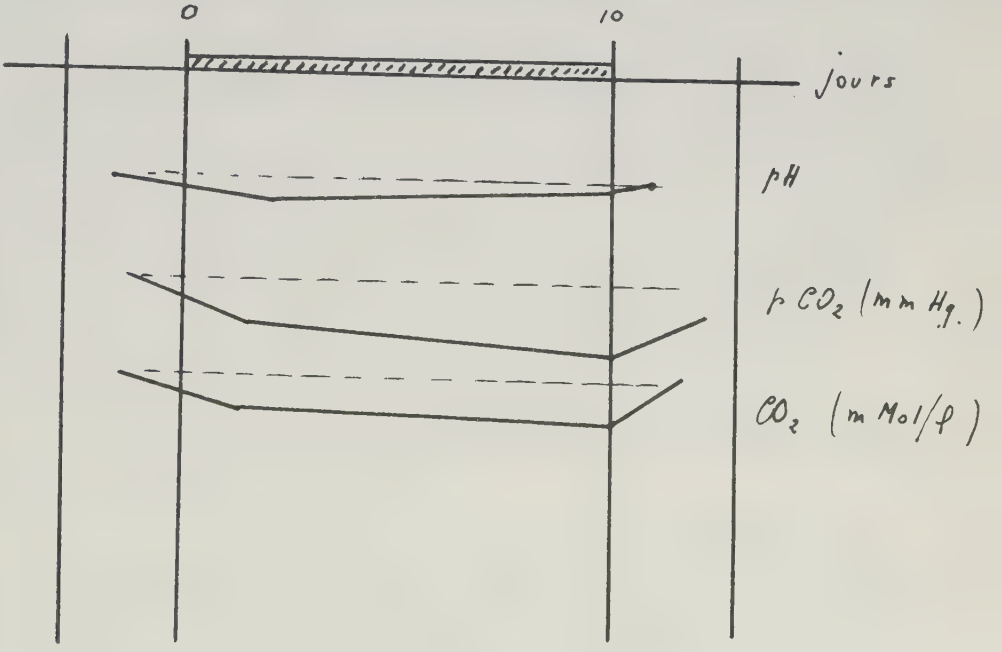


Tableau II (Courbe de saturation en CO_2)

Tableau II (Courbe de saturation en CO 2)

A PROPOS DE 8 OBSERVATIONS DE

MM. THOMSON & RICHARDSON

Messieurs THOMSON & RICHARDSON furent à l'origine des études portant sur le Dichlorphénamide, et, dans les observations qui suivent, ils cherchent à établir une moyenne des résultats qu'ils ont obtenus.

CONDITIONS D'EXPERIMENTATION :

Les observations portent sur huit malades préalablement sélectionnés. Ils reçoivent 50 à 100 mg de Dichlorphénamide deux fois par jour, et ceci pendant dix jours. Les prélèvements sont faits avant le début, le troisième, puis le dixième jour du traitement, et enfin, une semaine après l'arrêt de celui-ci.

RESULTATS :

L'expérimentation ne porte principalement que sur le chimisme sanguin.

Le pH chute fortement au début du traitement, puis remonte légèrement par suite d'une chute de la pression de CO_2, donc du contenu total de CO_2 . La saturation en O_2 augmente nettement. Sept jours après l'arrêt du Dichlorphénamide, les valeurs reprennent leur taux initial, ou restent légèrement modifiées.

Subjectivement, l'amélioration est très nette. La dyspnée asthmatiforme de 6 des 8 malades disparait, l'oedème de 3 malades disparait également.

	Av. Trait.	Pendant Trait. 3° Jour	Pendant Trait. 10° Jour	Apr. Trait. (7° Jour)
pH artériel	7,381	7,320	7,325	7,347
pa CO 2	56,4	50,2	46,5	49,8
contenu art. de CO 2	27,8	22,8	20,6	23,8
satur. art. en O 2	79,8 %	83,2 %	88,4 %	87,3 %
natrémie (meq)	138,9	138,9	139,5	138,00
kaliémie (meq)	5,04	4,50	4,40	4,44
chlorémie (meq)	102,6	107,9	106,8	105,6

Tableau III : Modification du chimisme sanguin.

DISCUSSION :

Le pH chute nettement au début, remonte légèrement, puis se stabilise à un niveau quand même très inférieur au niveau initial.

Le CO_2 total et la pression artérielle de CO_2 chutent également.

Pour Messieurs THOMSON et RICHARDSON, l'augmentation de saturation en O_2 serait due à un excès de ventilation pulmonaire, excès qui aurait deux causes :

- soit une chute du pH ; ce qui est en fait peu probable, car si le pH reste constant du deuxième au septième jour, la pression de CO_2 continue de décroître.

- soit une diurèse, avec assèchement bronchique ; mais là aussi existe une contradiction, car la perte de poids est minime chez plusieurs malades améliorés.

En fait, là aussi, les résultats pratiques ne sont pas suffisants pour confirmer les données théoriques du problème.

oOo

A PROPOS DE 6 OBSERVATIONS DE

M. VAN YPERSELE DE STRIHOU

Elles ont l'intérêt de montrer l'action du Dichlorphénamide dans les heures qui suivent son assimilation, et sont particulièrement précises.

CONDITIONS D'EXPERIMENTATION :

Les observations portent sur 6 malades masculins : 5 emphysèmateux et 1 syndrome de Pickwick.

L'hospitalisation dure un mois et les malades reçoivent : antibiotiques et bronchodilatateurs, huit jours avant le début du traitement au Dichlorphénamide. Les sujets 3, 4 et 6 reçoivent 3 grammes de sodium par jour, tandis que les sujets 1, 2 et 5 n'en reçoivent que 1, 5 gramme.

Aucun malade n'est oedémateux, les insuffisances cardiaques ayant été préalablement compensées.

La dose journalière du Dichlorphénamide est de 3 fois 50 mg pendant 10 jours.

On dose parallèlement les électrolytes urinaires du début à 10 jours après l'arrêt du traitement, à l'exception du n° 6.

Deux malades uniquement auront leurs électrolytes urinaires dosés, mais les échantillons d'urine seront prélevés à des intervalles de temps de 1 à 6 heures, le jour précédant, et le jour suivant l'administration du produit. (voir planches)

Na, K, CO_2 total et pH sont déterminés dans les urines prélevées sous paraffine.

Le sang artériel est examiné deux fois avant le traitement, puis le 3ème et le 10ème jours de celui-ci, enfin 2 à 4 fois après son arrêt.

On mesure Na, K et Cl sanguins.

On mesure également la ventilation globale, la ventilation alvéolaire, l'espace mort physiologique.

Le patient est au calme et à jeun depuis la veille ; l'aiguille de COURNAND est à demeure dans l'artère humérale. Le gaz expiré est prélevé pendant deux minutes. Simultanément, on prélève du sang artériel anaérobiquement, pour déterminer la saturation de l'hémoglobine en oxygène, la capacité en oxygène, le pH et le CO_2 total.

RESULTATS :

Tous ont une amélioration subjective de la dyspnée et une sensation de facilité dans l'effort physique.

1 - Modifications sanguines :

- Na : peu modifié dans l'ensemble,

- Cl : augmenté chez 5 malades,

- CO_2 total : tend à diminuer dès la première heure.

  Cette chute est nette les trois premiers jours, moins frappante pendant les 7 derniers.

- K : la kaliémie varie d'un sujet à l'autre.

- pH : chute peu chez les malades 1, 2 et 3, déjà en acidose avant traitement, mais chute considérablement chez les malades 4, 5 et 6.

- Pa CO_2 : chez le malade n° 4, la saturation était sensiblement normale, donc peu de variation de Pa CO_2.

chez les malades 1, 2 et 3, chute importante justement là où le pH était peu modifié.

chez les malades 5 et 6, faible chute, là où le pH s'acidifia paradoxalement beaucoup.

- Saturation en Hb O_2 : forte saturation chez 1 et 3 ; saturation moyennement augmentée chez 2 ; pas de modification chez 5 et 6 ; normalisation après traitement chez 4 (Syndrome de Pickwick).

2 - Modifications pulmonaires :

- Chez les malades n° 1 et n° 2, le volume global des gaz expirés augmente peu, et même diminue, la ventilation alvéolaire (VA) augmente légèrement, le rapport $\frac{VA}{V}$ s'améliore légèrement.

- Chez les malades n° 3 et n° 4, amélioration nette des trois facteurs.

- Chez le malade n° 5, la fréquence respiratoire passe de 26 à 36 à la minute, mais les facteurs sont inchangés.

- Chez le malade n° 6, la collaboration insuffisante de celui-ci ne permet pas d'étude précise.

3 - Modifications urinaires :

Le débit est modéré dans l'ensemble, mais rappelons que les sujets n'étaient pas oedémateux.
Sodium, potassium et chlore sont augmentés dans leur élimination, presque immédiatement.

Légende

Pour les tableaux

Ventilation globale : $\dot{V}$ cc. min. B.T.P.S.

Air courant : VT cc. min. B.T.P.S.

Consommation O_2 : $\dot{V}O_2$ cc. min. S.T.P.D.

Ventilation alveolaire : $\dot{V}A$ cc. min. B.T.P.S.

Espace mort physiologique : VD cc. min. B.T.P.S.

TABLEAU III. — *Résultats des dosages des gaz expirés et du sang artériel avant, pendant et après traitement au dichlorphénamide.*

	N° 1. P. R.						N° 2. C.R.						N° 3. V. H. G.						
	7 j. avant D.P.N.	1 j. avant D.P.N.	60 min. apres D.P.N.	3 j. aprés D.P.N.	1 j. aprés arrêt D.P.N.	8 j. aprés arrêt D.P.N.	6 j. avant D.P.N.	1 j. avant D.P.N.	3 j. aprés D.P.N.	1 j. aprés arrêt D.P.N.	5 j. aprés arrêt D.P.N.	14 j. aprés arrêt D.P.N.	5 j. avant D.P.N.	3 j. avant D.P.N.	4 j. aprés D.P.N.	4 j. aprés arrêt D.P.N.	5 j. aprés arrêt D.P.N.	15 j. aprés arrêt D.P.N.	17 j. aprés arrêt D.P.N.
$\dot{V}$ cc. min. B.T.P.S. ...	6.800	9.150	7 520	8.100	7.310	8.430	10 280	—	—	9.680	8.240	8.530	—	8.970	—	12.600	9.790	8.940	9.350
Fréquence	22	21,5	19,5	19	19,5	23	20	—	—	13	12	13,5	—	20	—	14	21	20,5	15
VT cc. min. B.T.P.S. ...	309	426	386	427	375	367	514	—	—	744	686	631	—	449	—	900	466	436	623
$\dot{V}O_2$ cc. min. S.T.P.D. ...	212	255	231	220	214	234	316	—	—	266	297	305	—	264	—	315	284	263	251
$\dot{V}CO_2$ cc. min. S.T.P.D.	155	226	167	186	162	192	311	—	—	273	243	265	—	242	—	330	266	182	225
Q.R.	0,73	0,88	0,72	0,84	0,76	0,82	1,01	—	—	1,02	0,82	0,87	—	0,92	—	1,05	0,94	0,69	0,65
$\dot{V}A$ cc. min. B.T.P.S. ...	2.330	3 480	2.880	3 270	3 095	3 170	4.530	—	—	4.670	4.420	4.340	—	3.710	—	7.070	4.420	4.180	4.080
$\dot{V}A/\dot{V}$ %	34,7	38	38,2	40,4	42,3	37,6	44	—	—	48	53,6	50,8	—	41,3	—	56,1	45,2	46,7	43,6
VD cc. min. B.T.P.S ...	199	264	238	254	216	229	288	—	—	385	318	310	—	263	—	395	256	232	251
Cap. Oxyg. vol. %	19,08	—	—	17,55	17,57	18,58	18,24	19,06	19,83	19,74	18,34	16,64	18,62	—	17,55	18,83	18,83	18,02	16,20
Saturation %	79,5	88,25	83,5	89,25	91	91,7	92,75	90	90	93,75	88	93,25	88,75	86,25	87	95,75	91,25	85	86,5
CO_2 total. vol. %	72,09	70,18	67,96	59,04	55,1	66,46	73,47	77,17	64,8	62,57	61,6	70,57	74,9	73,9	58,99	52,46	63,16	64,93	70,3
pH	7,345	7,34	7,38	7,324	7,33	7,348	7,341	7,394	7,33	7,34	7,358	7,374	7,36	7,364	7,385	7,35	7,332	7,4	7,4
pCO mm Hg	57,4	56,1	50,1	49,1	45,3	52,3	59,2	56,1	53,3	50,4	47,4	52,6	57,7	56,3	43	40,3	51,9	45,9	49,7

	N° 4. L. R.						N° 5. A. A.						N° 6. K. H.					
	13 j. avant D.P.N.	1 j. avant D.P.N.	60 min. après D.P.N.	3 j. après D.P.N.	1 j. après arrêt D.P.N.	7 j. après arrêt D.P.N.	5 j. avant D.P.N.	1 j. avant D.P.N.	3 j. après D.P.N.	1 j. après arrêt D.P.N.	6 j. après arrêt D.P.N.	16 j. après arrêt D.P.N.	11 j. avant D.P.N.	1 j. avant D.P.N.	3 j. après D.P.N.	6 j. après D.P.N.	1 j. après arrêt D.P.N.	5 j. après arrêt D.P.N.
$\dot{V}$ cc. min. B.T.P.S. ...	4.730	5.910	5.350	7.410	5.760	8.710	7.770	—	—	7.840	7.340	7.870	—	—	—	—	—	—
Fréquence	15,5	14,5	14	15	15,5	16,5	26	—	—	36	35	28,5	—	—	—	—	—	—
VT cc. min. B.T.P.S. ...	305	407	382	494	371	527	299	—	—	218	210	276	—	—	—	—	—	—
$\dot{V}O_2$ cc. min. S.T.P.D. ...	196	267	247	276	198	259	244	—	—	271	210	220	—	—	—	—	—	—
$\dot{V}CO_2$ cc. min. S.T.P.D.	146	181	136	213	149	231	154	—	—	183	163	180	—	—	—	—	—	—
Q.R.	0,74	0,67	0,55	0,77	0,75	0,89	0,63	—		0,67	0,77	0,82	—	—	—	—	—	—
$\dot{V}A$ cc. min. B.T.P.S. ...	2.320	3.380	2.390	3.660	2.800	4 610	2.260	—	—	2 840	2.340	2.610	—	—	—	—	—	—
$\dot{V}A$ $\dot{V}$	49	57	45	49	48,6	53	33,7	—	—	36,2	31,8	33,1	—	—	—	—	—	—
VD cc. min. B.T.P.S. ...	153	170	208	243	187	240	197	—	—	137	143	183	—	—	—	—	—	—
Cap. Oxyg. vol	21,69	19,77		20,12	18,94	19,27	20,05	19,22	19,27	18,59	16,03	16,76	22,74	22,41	23,43	23,46	—	21,85
Saturation	86	90,5	89	97,25	93,75	95,5	83,25	90,75	87,75	32,5	83	86,75	80,2	75	69,5	80,25	82,5	85,25
CO_2 total vol.	69,18	62,63	64,8	56,9	52,1	54,95	68,86	77,14	65,1	61,84	72,65	76,6	71,15	72,7	67,34	63,48	60,5	76,76
pH	7,35	7,38	7,378	7,3	7,3	7,352	7,38	7,35	7,294	7,285	7,325	7,355	7,39	7,35	7,265	7,26	7,257	7,364
pCO_2 mm. Hg.	54,4	46,9	47,8	50,2	45,9	43,2	50,8	60,7	57,9	55,6	60	59,6	51,3	57,2	63,7	60,8	57,9	58,5

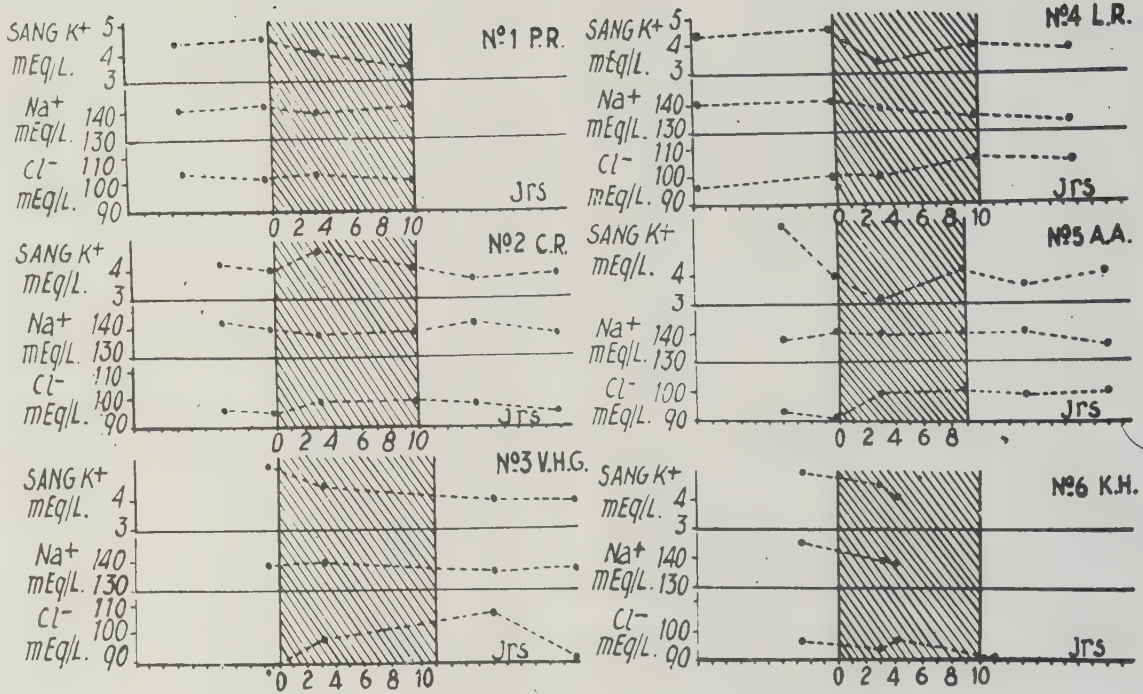
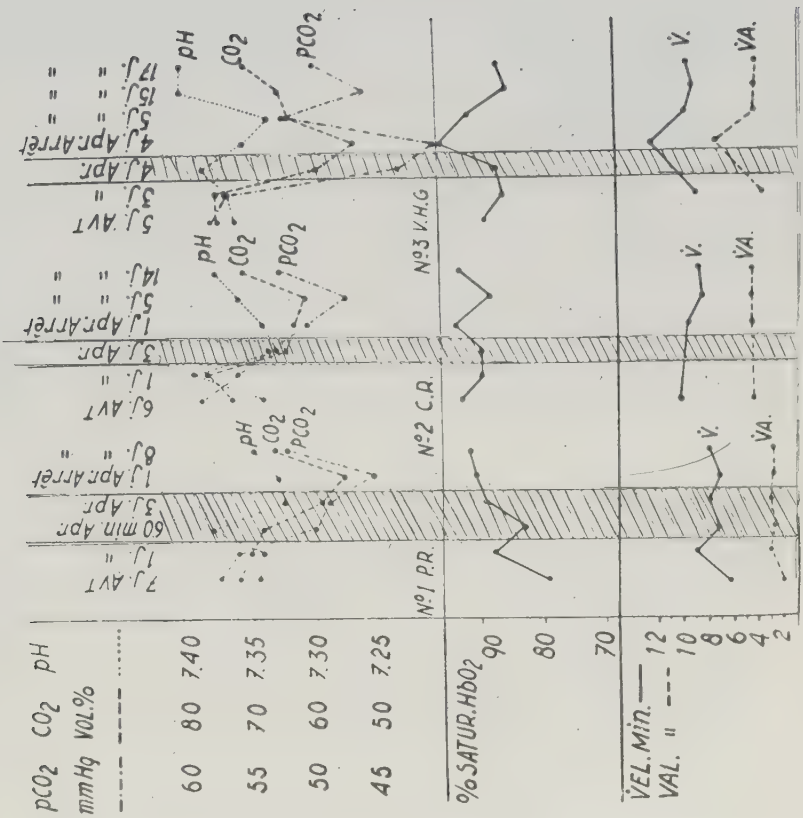


FIG 3 Evolution du sodium, potassium et des chlorures sanguins avant, pendant et après traitement au dichlorphénamide.


pCO2 mmHg
CO2 VOL.%
pH
60 80 7.40
55 70 7.35
50 60 7.30
45 50 7.25
% SATUR. HbO2
90
80
70
VEL. MIN. —— 12
VAL. " --- 10
8
6
4
2
N°1 P.R.
N°2 C.R.
N°3 V.H.G
7 J. AVT
1 J. "
60 min. Apr.
3 J. Apr.
1 J. Apr. Arrêt
8 J. " "
6 J. AVT
1 J. "
3 J. Apr.
1 J. Apr. Arrêt
5 J. " "
14 J. " "
5 J. AVT
3 J. "
4 J. Apr.
4 J. Apr. Arrêt
5 J. " "
15 J. " "
17 J. " "
pH
CO2
PCO2
V̇.
V̇A.

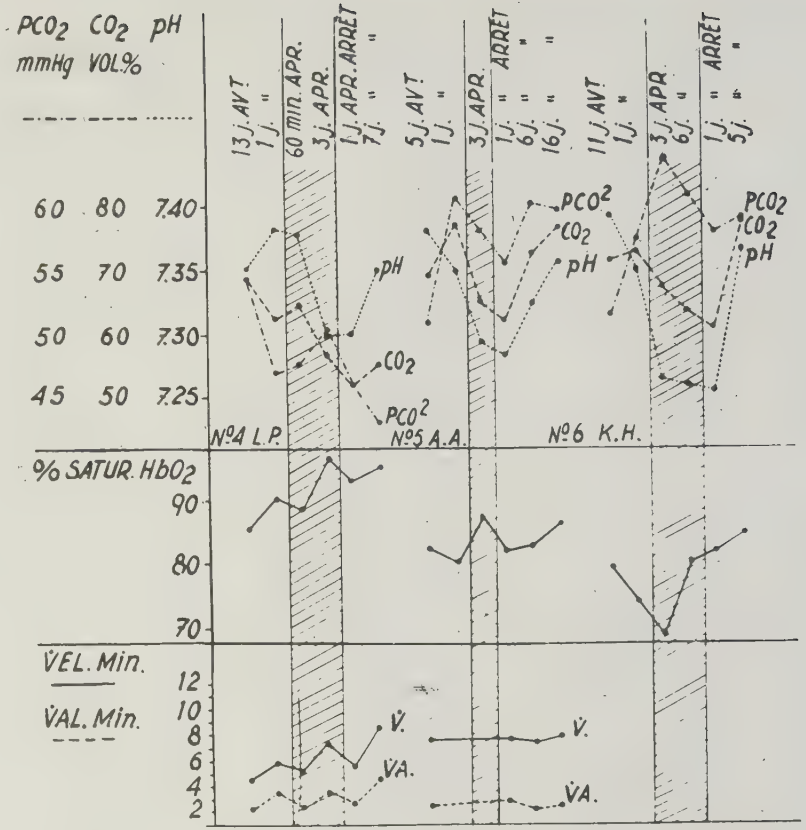


FIG. 4. — Evolution, pour chaque patient, des valeurs de pH, CO_2 total, $PaCO_2$, saturation oxyhémoglobinée, ventilation globale et ventilation alvéolaire, avant, pendant et après traitement au dichlorphénamide. La zone hachurée correspond à la période de traitement. La date ou le moment du prélèvement est notée verticalement.

DISCUSSION :

L'action diurétique du Dichlorphénamide est analogue à celle de l'Acétazolamide, à part une chlorurie sensiblement parallèle à la natrurie. Ce qui permet l'utilisation continue du produit.

Chez tous les patients, on obtient une chute nette du contenu total en CO_2 ; chez les patients 1, 2 et 3, elle s'accompagne d'une réduction nette de la Pa CO_2.

L'amélioration est légère chez le malade 4.

Chez 5 et 6 ; pas de modification de la Pa CO_2 ; cela entraîne une acidification nette du sang.

Chez les patients 1, 2, 3 et 4, la réduction de l'hypercapnie est parallèle à la saturation de l'Hb O_2

Chez les malades 3 et 4, on retrouve une augmentation de la ventilation alvéolaire et globale. Mais ce sont les malades les moins touchés.

Les malades 1 et 2 améliorent leurs gaz du sang mais pas d'une manière probante leur ventilation globale. Quant au rapport $\frac{VA}{V}$, il ne s'améliore que très peu.

Au total :

Une chose est constante : l'élimination des bicarbonates.

L'effet du Dichlorphénamide sur la Pa CO_2 et Hb O_2 est variable ; cet effet n'est guère prévisible et serait fonction des possibilités mécaniques respiratoires plus ou moins grandes du malade. En effet, 5 et 6 étaient

les plus atteints. Le n° 5 fut hospitalisé à l'occasion d'un coma hypercapnéique et, malgré le Dichlorphénamide, son état reste précaire. Le n° 6 est mort en état de grande insuffisance respiratoire, mais l'amélioration subjective, déjà constatée avec l'Acétazolamide, fut à nouveau retrouvée ici.

Pour certains (Messieurs ATTINGER et SEGAL), l'augmentation de ventilation se fait avec une dépense mécanique plus grande entraînant une plus grande consommation d'oxygène, et une plus grande production de CO_2. Cependant, les résultats objectifs, très satisfaisants, obtenus chez certains, et malgré leur fantaisie, montrent qu'il reste une place importante pour les stimulants respiratoires, en dehors des traitements classiques, visant à diminuer les troubles pulmonaires (antibiotiques, bronchodilatateurs, respiration assistée).

Le mécanisme d'action du Dichlorphénamide n'est pas encore entièrement élucidé, mais il garde néanmoins tout son intérêt chez les emphysémateux en coeur pulmonaire chronique, et les insuffisances ventriculaires droites.

Mais il faut toujours craindre d'aggraver une acidose d'où la nécessité de pratiquer une réserve alcaline et un pH avant d'employer un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, et de se méfier des insuffisances respiratoires aiguës décompensées, à réserve alcaline basse et à pH très bas.

oOo

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Si les quelques cas sélectionnés ici ne possèdent pas un intérêt scientifique majeur, leur étude n'ayant pu être complète faute de moyens, ils visent à donner ce pendant une idée assez exacte de l'usage que l'on peut faire du Dichlorphénamide dans la médecine courante, vu les circonstances de son emploi dans le Service.

Les possibilités de laboratoire, limitées, n'ont en effet pas permis de dosages perfectionnés, tels ceux des gaz du sang, mais elles ont néanmoins permis de juger des variations de la réserve alcaline de la diurèse et des électrolytes, donc d'une certaine efficacité du traitement. De sorte que le praticien, placé dans les mêmes conditions, s'il respecte les principales contre-indications propres à ce genre de produit, peut envisager l'emploi du Dichlorphénamide sans appréhender de graves complications. Ces derniers dosages : réserve alcaline, électrolytes, sont de pratique courante, et ils seront pour lui des tests d'efficacité et de sécurité.

C'est là l'intérêt de ces quelques observations : l'adaptation de Dichlorphénamide à la médecine de tous les jours, et, par extrapolation, à la clientèle non hospitalière où les possibilités de laboratoire sont souvent limitées.

OBSERVATION N° 1

Monsieur B... 61 ans

- Hospitalisé pour une importante insuffisance respiratoire chronique ; ayant emphysème, plusieurs hémoptysies, (plusieurs cures à Cauterets).

- Le traitement est entrepris immédiatement après une médication pulmonaire classique (antibiotiques, bronchodilatateurs, ...)qui améliore déjà l'état du malade.

  Le Dichlorphénamide est prescrit à la dose quotidienne de 200 mg en deux fois. Parallèlement, on prescrit une dose de 1 gramme de K par jour.

  La cure se fait par série de trois jours d'intervalle.

- Résultats : A chaque reprise du traitement, le malade éprouve un certain soulagement, consistant en une diminution de la dyspnée.

  Les examens paracliniques donnent les résultats suivants :

  Diurèse : augmente de 600 cc/jour
  puis de 750 cc/jour, pendant les deux premières séries de trois jours.

	Avant Tt	après Tt
RA	56 vol.	42, 5 vol
Cl	106 meq	111 meq
Na	144 meq	143 meq
K	5, 1 meq	5, 1 meq

Ainsi , à une amélioration subjective correspond une nette acidose, mais une faible diminution de la natrémie. Le potassium n'a pas varié.

- Tolérance : parfaite.

OBSERVATION N° 2

Monsieur B... 52 ans.

- Hospitalisé pour cirrhose alcoolique qu'accompagne un emphysème de gravité moyenne.
  Bronchite chronique, dilatation des bronches, avec retentissement cardiaque droit.

- Le traitement est entrepris à la dose de 200 mg par jour , en cure de 3 jours, à 3 jours d'intervalle.
  On y adjoint 1 gramme de potassium.
  Ici le traitement essentiel était celui de la cirrhose qui avait motivé l'hospitalisation (c'est l'intérêt de cette observation).

- Résultats : Malgré le terrain qui représentait donc une contre-indication, étant donné l'instabilité électrolytique de ces malades, les résultats sont très satisfaisants :

  = la diurèse s'améliore nettement, passant de 1250 cc/jour à 2100 en moyenne,

  = la dyspnée diminue et le malade reconnaît spontanément cette amélioration.

  = quant aux électrolytes, ils confirment ces résultats:

	Avant Tt	Pt Tt	Après Tt
RA	58 vol.	52 vol.	52 vol.
Cl	104 meq	110 meq	104 meq
Na	145 meq	139 meq	104 meq
K	5,8 meq	5,7 meq	4,9 meq

- Tolérance : Le malade a ressenti quelques malaises lors de la première prise, à type de fourmillements et de céphalées : ils furent bien supportés et n'obligèrent pas à l'arrêt du traitement. Ces incidents ne furent pas retrouvés lors de la seconde cure. Sans doute sont-ils dus à un mauvais état général de la personne.

OBSERVATION N° 3

Madame C... 70 ans.

- Hospitalisée pour : bronchite chronique
emphysème.
sinusite chronique.

Son état est tel qu'elle dut s'arrêter deux fois par étage pour rejoindre son appartement. Toux, expectoration, sont, par contre, minimes.

- Le traitement est entrepris à la dose de :

300 mg/jour pendant les 6 premiers jours
200 mg/jour pendant les 11 derniers jours,

soit, au total 17 jours de Dichlorphénamide sans interruption.

Parallèlement, il a été administré à la malade 1 gramme de K.

Son traitement à l'inophylline est continué.

- Résultats : A la sortie, nette amélioration de l'état général, Elle s'est manifestée par une diminution de la dyspnée, une disparition de l'insomnie, une reprise de l'appétit chez cette malade moins fatiguée. Mais rappelons que cette personne est restée également sous inophylline pendant la cure au Dichlorphénamide.

  Les examens paracliniques ont confirmé l'action spécifique du Dichlorphénamide, l'individualisant aussi de celle de l'inophylline.

	Avant Tt	Après Tt
RA	44 vol.	32,4 vol.
Cl	103 meq	106 meq
Na	145 meq	141 meq
K	4,9 meq	4,2 meq

- Tolérance : Dans l'ensemble, elle a été satisfaisante ; la malade a souffert de quelques céphalées en début de traitement ; elles se sont atténuées ensuite. Elle s'est plaint de bourdonnements d'oreilles un matin, mais faut-il les attribuer au produit ?

  L'intérêt ici réside dans le fait que le produit a été administré 17 jours sans interruption et que, dans l'ensemble, il a été bien supporté. Une telle administration est impensable avec l'Acétazolamide.

OBSERVATION N° 4

Madame F.... 73 ans.

- Hospitalisée pour une gomme spécifique. L'examen complet de la malade fait découvrir :

  - un tabès mal fixé
  - une tuberculose pulmonaire nodulaire
  - un emphysème pulmonaire important.

  le tout chez une cyphoscoliotique au thorax étroit.

- Le traitement est entrepris à la dose de 200 mg par jour de Dichlorphénamide, associé à 1 gramme de potassium, et ce pendant 28 jours.

  Conjointement, la malade reçoit un traitement antituberculeux (rimifon, streptomycine), un traitement spécifique qui, malgré beaucoup de précautions, provoquera une forte réaction d'Heixeimer, difficilement réductible, et un traitement de son emphysème fait d'analeptiques respiratoires (inophylline).

- Résultats : C'est un échec complet du Dichlorphénamide On peut en effet rattacher l'amélioration clinique constatée au traitement classique (AB, inophylline) et non au Dichlorphénamide, à en juger par les résultats de laboratoire obtenus :

	Avant Tt	Après Tt
RA	49,5 vol	53,8 vol
Cl	102 meq	97,5 meq
Na	151 meq	143 meq
K	5,1 meq	4,5 meq
Diurèse	200 cc/jour	200 cc/jour

Le résultat est nul. Et l'on constate même une augmentation de la réserve alcaline.

Il y a eu simplement une chute de K et du Na. Il est certain que la constatation de l'inefficacité du traitement au 10ème jour, aurait pu le faire interrompre plus tôt, mais une erreur du personnel fit que le Dichlorphénamide fut administré pendant 28 jours. Cette erreur a toutefois permis de constater une certaine augmentation du taux de l'urée sanguine vers le 20ème jour, lequel taux a repris rapidement une valeur normale avec l'arrêt du traitement.

Il semble donc que l'on puisse attribuer cette variation de l'urémie au Dichlorphénamide ; mais on remarque également que cette variation n'est apparue qu'après trois semaines de traitement, et sur un terrain particulièrement déficient.

Comment expliquer l'échec complet de cette thérapeutique ? De toutes manières, étant donné les limites thoraciques de la malade, on ne pouvait guère espérer un soulagement très net ; mais il était normal d'attendre une amélioration électrolytique, témoin d'une meilleure saturation gazeuse des hématies. Ce ne fut pas le cas, puisque la variation se fit paradoxalement dans le sens d'une alcalose. Alors, étions-nous en dessous du seuil à partir duquel le produit n'est plus efficace, et cette évolution vers l'alcalose ne serait-elle qu'une étape du mal vers la décompensation complète, indépendamment du Dichlorphénamide ? Ce phénomène confirmerait la théorie de certains auteurs théorie qui tend à prouver l'inefficacité du Dichlorphénamide en dessous d'une certaine limite.

OBSERVATION N° 5

Monsieur E... 68 ans

- Hospitalisé pour insuffisance respiratoire chronique, (avec crises d'asthme cardiaque), à laquelle se surajoute une infection pulmonaire aiguë.

- Le traitement : ici, étant donné la gravité du cas, on ajoute au traitement général, le Dichlorphénamide à la dose de 300 mg par jour, associé à 1 gramme de potassium.

- Résultats : le malade ne put poursuivre son traitement que 4 jours. Il devait décéder des suites d'une occlusion intestinale aiguë, où l'urémie atteignit un taux élevé : 1,70. Mais, initialement, le bilan rénal était satisfaisant et permettait donc un traitement au Dichlorphénamide.

Pendant ces 4 jours, le malade ressent une amélioration, mais, étant subjective, on doit l'attribuer à l'efficacité du traitement général entrepris, et non spécialement au Dichlorphénamide. Plus intéressants sont les résultats de laboratoire qui objectivent la propre action du produit :

	Avt Dichl.	en fin Tt	3 j. après arr. Tt
RA	85 vol.		60,5 vol.
Cl	75 meq	70 meq	67 meq
Na	136 meq	124 meq	122 meq
K	4,1 meq	4,5 meq	3,7 meq

Ils montrent la persistance de l'action quelques jours après l'arrêt du Dochlorphénamide, son efficacité sur la réserve alcaline, qu'il a normalisée, une chute du potassium malgré la prise quotidienne de 1 gramme. Le traitement sera interrompu

quand apparaîtra l'augmentation de l'urémie qui précèdera la phase anurique, concomittente de l'occlusion intestinale.

Cet arrêt de Dichlorphénamide a été imposé par la particulière sensibilité rénale aux sulfamides d'une part (bien qu'il semble que le Dichlorphénamide soit très peu toxique pour le rein), et d'autre part, par la connaissance de certaines observations qui rapportent une légère augmentation de l'urémie par le Dichlorphénamide, sans que l'on ait toutefois prouvé sa responsabilité directe.

Toujours est-il que, très rapidement après l'arrêt du produit, l'état du malade s'est aggravé et sa dyspnée est devenue permanente, et d'une intensité croissante. Cette aggravation était visible dans l'inspection quotidienne, lorsque est survenue la complication qui devait emporter le malade.

OBSERVATION N° 6

Monsieur C...

- Hospitalisé pour insuffisance respiratoire ancienne. Blessé de guerre (1914/18), il avait subi une thoracotomie. Seul un poumon conservait une certaine activité, bien que déjà emphysémateux et souffrant d'une bronchite chronique.

- Traitement : Le malade subit une médication anti-infectieuse classique en premier lieu : AB, inophylline... Lorsque ses lésions furent stabilisées, il fut mis au Dichlorphénamide à la dose de 200mg par jour.

Sans potassium.

Durée du traitement : 10 jours.

- Résultats : le malade n'a ressenti qu'une très faible amélioration, malgré des résultats de laboratoire intéressants :

	Avant Tt	Après Tt
RA	56 vol.	49,5 vol.
Cl	101 meq	106 meq
Na	145 meq	144 meq
K	5,2 meq	5,5 meq

Diurèse se maintient à 1500 cc/jour.

On constate que, bien que le potassium n'ait pas été administré, son taux a augmenté pendant le traitement.

Sur ce malade, il a été possible de pratiquer des épreuves spirométriques avant et après traitement. Mais son état n'a cependant pas permis de pratiquer des épreuves à l'effort. Alors que les résultats paracliniques révélaient une certaine efficacité du produit, les tests physiques ne montrent aucune amélioration:

	Avant Tt	Après Tt
Capacité vitale	880 cc	880 cc
VEMS	740 cc	760 cc
Cons. O_2	200 cc/min.	200 cc/min.

Ce qui était à prévoir en partie. Les lésions sont essentiellement du type destructif par sa thoracotomie, son insuffisance respiratoire est de l'ordre de 60 % ; donc, si chaque poumon représente 50%

de la respiration, on en déduit que le poumon encore valable a une diminution de 10% de son pouvoir pouvoir initial de ventilation, ce qui est peu appréciable aux épreuves spirométriques. Et seuls les examens de laboratoire peuvent révéler une certaine efficacité du Dichlorphénamide. Dès lors, le malade aurait-il intérêt à suivre plusieurs séances de rééducation respiratoire ?

Tolérance : parfaite .

Trois idées essentielles semblent se dégager de ces quelques observations.

Il apparait tout d'abord que le Dichlorphénamide ne ne soit réellement efficace que chez des malades relativement sains (foie, reins, système nerveux), à l'exclusion des poumons bien entendu, éliminant toutefois les affections aiguës de l'arbre bronchique.

Savoir faire, avant tout traitement, un bilan des lésions réversibles et irréversibles, et connaître aussi les possibilités thérapeutiques. Il était évident que dans les observations 4 et 6 les chances de succès étaient très faibles, vu les lésions anatomiques :

- une tuberculose pulmonaire chez une cypho-scoliotique dont les lésions thoraciques étaient aggravées par des arthropathies vertébrales tabétiques,

- un thoracotomisé chez qui un seul poumon restait valable.

Il semble enfin qu'à la lumière de l'emploi du Dichlorphénamide dans le Service, et compte tenu des étu-

des faites par d'autres auteurs, le Dichlorphénamide soit utilisable de deux manières différentes ;

- soit en milieu hospitalier dans les cas graves. On associe au Dichlorphénamide les traitements pulmonaires classiques (AB, analeptiques, ..) si besoin est. Le malade sort ensuite avec un traitement d'entretien modéré : un comprimé par jour de Dichlorphénamide, une semaine sur deux par exemple.

- soit d'emblée à domicile, dans les cas relativement bénins, mais en imposant des contrôles réguliers de la réserve alcaline et des électrolytes. Là aussi, le Dichlorphénamide serait prescrit à faible dose, en cure continue, puis discontinue . Les risques sont minimes, si l'on tient compte des contre-indications, et doivent permettre une telle thérapeutique.

oOo

TOXICITE ET

CONTRE-INDICATIONS

Toutes ces observations rapportent que, dans l'ensemble , la toxicité du Dichlorphénamide est minime.

La proportion des incidents, loin d'être des accidents, est de l'ordre de 10%, pour les statistiques les plus pessimistes. Ce sont :

- anorexie ; mais elle disparaît par la prescription du produit en cures courtes et discontinues,

- asthénie, somnolence transitoire, trouble de l'idéation,

- céphalées, qui seraient dues, pour MM NICOL et PRIDE, aux modifications de saturation en CO_2 ; ce sont, en effet, les malades qui eurent les plus fortes modifications , qui souffrirent le plus de ces troubles. Il semble alors qu'une prescription progressive limiterait cet inconvénient : de 50 mg par jour à 400 mg.

- fourmillements des extrémités ; mais l'interruption du traitement n'est pas indispensable.

- épisodes diarrhéiques, nausées.

- un état d'ébriété fut signalé.

- l'hypokaliémie est par contre un inconvénient dont il faut tenir compte. Pour certains, on peut se dispenser de donner du potassium, si les cures sont courtes et à intervalles réguliers ; mais, dans les traitements prolongés, il doit être prescrit à la dose de 1 gramme pour 200 mg ou 300 mg de Dichlorphénamide.

- on rapporte un décès par collapsus après traitement. Mais il s'agissait d'un malade de 90 ans, hypertendu, athéromateux, qui fit un ramollissement cérébral.

- acidités gastriques, que l'on combattrait par du bicarbonate de potassium ; on lutte ainsi à la fois contre l'acidité et contre l'hypokaliémie.

- la tolérance rénale est excellente ; les poussées uréiques sont exceptionnelles : lorsqu'elles se produisent, elles sont de l'ordre de 10% du taux initial. Quant à une albuminurie préexistante, elle ne fut pas aggravée par le traitement. Un malade qui se plaignait de douleurs lombaires fut examiné complètement et le bilan rénal fut négatif.

Il faut toutefois être prudent avec :

- les cirrhotiques, dont les perturbations électrolytiques sont faciles. D'où la règle de ne prescrire ce produit qu'en milieu hospitalier et sous surveillance régulière.

- les cardiaques sous-digitale.

- les insuffisances respiratoires chroniques auxquelles s'ajoute une insuffisance respiratoire aiguë , et dont le pH est déjà très bas. D'où la règle de demander un bilan acido-basique avant de débuter le traitement au Dichlorphénamide.

Rappelons que l'effet diurétique n'est réel que dans les rétentions hydriques nettes. D'où son intérêt dans les insuffisances ventriculaires droites en particulier.

Une constatation utile, la disparition de certaines crises comitiales chez les épileptiques sous Dichlorphénamide.

Il y aurait enfin antagonisme entre le Bénémide et le Dichlorphénamide.

En fait, tous ces inconvénients disparaissent très rapidement avec l'arrêt du traitement.

oOo

CONCLUSIONS

Il faut bien admettre que tout le processus d'action du Dichlorphénamide n'est pas encore éclairci, et l'on pourrait faire entrer ce produit dans la catégorie des médicaments, dont les résultats ne sont pas tous expliqués, ou même explicables. De là certaines contradictions entre les résultats cliniques, les données physiologiques et les bilans de laboratoire. Mais avec une faible toxicité, il soulage bien souvent : huit fois sur dix environ, et procure au malade un certain bien-être qui, bien que subjectif parfois, n'en possède pas moins une réelle valeur thérapeutique.

Si les résultats pratiques restaient en effet parallèles aux données théoriques, nous devrions obtenir :

- une diminution de saturation en CO_2, c'est-à-dire une diminution de la pression artérielle de CO_2,
- une augmentation de la saturation de O_2,
- une amélioration de la ventilation, de la mécanique respiratoire, ceci par une acidose métabolique, donc par une baisse du pH.

Or, comparons avec cette théorie, les résultats physiques et cliniques de quelques 94 observations (voir tableau)..

Que trouve-t-on ?

- 14 % de résultats nuls,
- 13% de succès partiels, puisque l'amélioration clinique n'a pas trouvé sa confirmation totale dans les examens de laboratoire et, pourtant, il y a néanmoins amélioration.

- 73% de succès complets, et où les données cliniques sont confirmées par laboratoire.

Tout le problème se situe dans les 13% de résultats partiels :

- car certains malades, sans améliorer leur saturation en O_2, ont amélioré leur ventilation.

- d'autres ont augmenté leur saturation en O_2, sans pourtant augmenter leur ventilation.

- tous ont ressenti une amélioration de cette ventilation, avec diminution de la dyspnée, une plus grande tolérance à l'effort, sans que ce mieux-être soit confirmé régulièrement par le laboratoire, étude portant sur les saturations des gaz et la dynamique respiratoire.

- et, surtout, phénomène paradoxal, chez quelques rares cas, l'acidose qui devait être à l'origine d'une meilleure dynamique respiratoire, amplitude et fréquence, ne se produit pas. Ces cas sont rares peut-être, mais ont existé. Et, malgré celà, leur saturation en CO_2 et O_2 s'est modifiée dans un sens favorable, et s'est même normalisée pour l'un deux.

- enfin, comment expliquer une amélioration de l'amplitude et de la fréquence respiratoire, sans que se crée une polypnée ? C'est peut-être là le point le plus troublant Messieurs THOMSON et RICHARDSON supposent une augmentation de la diurèse avec assèchement bronchique mais une variation de poids minime du malade va à l'encontre de cette théorie. Messieurs NICOL et PRIDE pensent à une plus grande facilité respiratoire. Ils arrivent à cette conclusion par déduction : trois paramètres influent sur les pressions de CO_2 : la capacité thoracique, la quantité de CO_2 tissulaire, et l'aisance respiratoire. Comme la première possibilité est constante, que la seconde est improuvable, il ne reste que la troisième solution, une diminution de l'effort respiratoire qui entraînerait une moins grande production de CO_2.

Monsieur NAIMARK répond, lui, à ce problème en établissant un parallèle avec l'Acétazolamide : puisque ce dernier entraîne une chute de CO_2 chez l'animal, pourquoi le Dichlorphénamide n'en ferait-il pas autant ?

Le problème n'est donc pas encore résolu. Mais cette solution incomplète au problème de l'inhibition de l'anhydrase carbonique ne serait-elle pas due aussi en partie à un certain manque de connaissance de l'anhydrase carbonique ?

Toujours est-il que l'intérêt du Dichlorphénamide reste entier. Sous une toxicité faible, 10% d'incidents, il apporte une amélioration très nette de la dyspnée, que le malade ressent rapidement, et souvent spontanément ; elle n'est parfois que subjective; comme l'ont prouvé les expériences au Placébo, mais le premier résultat à envisager n'est-il pas une souffrance moindre du patient ? Et rappelons néanmoins que 73% des observations ont eu leur résultat confirmé par une amélioration des épreuves de laboratoire. Certains malades purent même sortir de l'hôpital complètement équilibrés, ce qui n'est pas négligeable. Enfin, l'effet se fait sentir un mois encore après l'arrêt du traitement.

Ceci au prix de quelques incidents, la céphalée en particulier, mais qui n'obligent pratiquement jamais à interrompre le traitement. Si l'on prend la précaution de prescrire simultanément du potassium, pour éviter les troubles de l'hypokaliémie, il devient possible d'administrer le Dichlorphénamide pendant un temps très long : avantage primordial dans les maladies chroniques. Un traitement de trente semaines a été institué chez un malade sans que des perturbations graves se déclarent. Mais, dans l'éventualité de ces troubles, ils disparaissent, ou par l'institution de cures courtes à intervalles rapprochés, ou s'atténuent d'eux-mêmes après quelques jours de traitement.

Le Dichlorphénamide permet donc d'utiliser au maximum les possibilités respiratoires restantes du malade, en reconnaissant toutefois que les résultats fonctionnels ne sont pas toujours parallèles aux résultats biologiques, "mais, en toute objectivité, il ne faut pas s'hypnotiser sur les seuls résultats de laboratoire, surtout chez les personnes âgés, et ce que l'omnipraticien cherche est une amélioration clinique, avec absence d'accidents pendant le traitement". Sachant combien l'équilibre respiratoire du vieillard est précaire, une arme supplémentaire, intervenant à l'origine même de l'insuffisance respiratoire chronique, c'est-à-dire sur les saturations en CO_2, en O_2, et sur la ventilation, prend toute sa valeur. C'est ce qui fait tout l'intérêt et toute l'originalité du Dichlorphénamide.

Puis, en dehors même du Dichlorphénamide et de l'insuffisance respiratoire chronique, l'inhibition de l'anhydrase carbonique ne peut-elle pas être à l'origine de nouvelles thérapeutiques : en ophtalmologie, en neurologie...

oOo

	SADOUL	OLLAGNIER	N. et PRIDE	NAIMARK	V.YPERSELE	SIMSON	TH.et RICH.
Electrolytes plasmatiques						moyenne des résultats	
Na	# N	# N	id.	# N	# N	id.	id.
Cl	↗ peu	↗ peu	id.	↗ peu	↗ 5/6	id.	id.
K	↘	↘ 8/14	↘ 14/17	↘ peu	↘ 5/6	id.	↘
Tension des gaz :							
Pa CO_2	↘ 9/13	↘ 13/15		↘ 14/15	↘ 5/6	↘ 10 mm/Hg	↘ 9,9mm/Hg
Pa O_2	↗ 9/13	↗ 12/15		↗ 15/15	↗ 4/6	↗ 6.10°/₀	↗ 8,6°/₀
Equilibre acido-basique :							
pH	↘ 13/13 (0,05)	↘ 14/15		↘ 11/15 3/15 = 0 ↗ 1/15	↘ 3/6 ⇊ 3/6	↘ 0,11	↘ 0,06
contenu CO_2	↘ 13/13	↗ 15/15	↘ 17/17	↗ 15/15	↘ 6/6		↘ 7,2
Ventilation alvéolaire (litre/min.)		↗ 9/15		↗ 7/9	↗ 5/5	VMS < 25°/₀	

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. M. BROUET Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

VAN YPERSELE DE STRIHOU Ch., BRASSEUR L., CHARLIER A., TREMOUROUX J. et LAVENNE F.-

"Essai d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique; le Dichlorphénamide dans le traitement de l'acidose respiratoire". 1960.

TERRAMYCINE INFORMATIONS

THOMSON W.T., RICHARDSON D.W.

" Traitement de l'acidose respiratoire avec un inhibiteur de l'anhydrase carbonique : le Dichlorphénamide".
The American Journal of Medecine Sc. 1958.

NAIMARCK A., BRODOVSKY D.M. et CHERNIAK R.M.

" Le Di chlorphénamide dans l'insuffisance respiratoire".
American Journ. Med. et The Lancet, I960

MURISASCO A. et BOUISSON M.

" Le Dichlorphénamide - Etude d'un nouveau diurétique inhibiteur de l'anhydrase carbonique"
Marseille médical I960.

SIMPSON Th.

"Dichlorphénamide for respiratory insufficiency"
The Lancet, I961

NICOL Mc M.W. et PRIDE N.B.

" Le Dichlorphénamide dans l'insuffisance respiratoire chronique "
The Lancet, 1961

SADOUL P., ROBERT J., SAUNIER C., PHAM Q.T., LACOSTE J.

"Action du Dichlorphénamide chez les insuffisants respiratoires".
Communication à la Sté de Médecine de Nancy, 1961

OLLAGNIER Ch., PERRIN L.F., ROULLET A., FILHOL Ch, Melle M.F. COTTE, DURAND B. et FOUCHERAND L.

" La Dichlorphénamide et ses indications respiratoires".
Lyon Médical n° 40, I961

MULLER J.M., GROULADE J. et FERREY A.-

"Etude clinique et biologique de la Dichlorphénamide chez le vieillard".
Lyon Médical n° 46, I961

PERRIN L.F., ROULLET A., AMIEL C., FILHOL Ch? OLLAGNIER Ch.

"Effets de la Dichlorphénamide dans l'insuffisance respiratoire chronique".
Revue de Tuberculose et de Pneumologie, I961.

WAREMBOURG H., LEKIEFFRE J., DUPONT X,

"A propos d'un nouveau diurétique sulfamidé : le Dichlorphénamide ou Daranide".
Mouvement thérapeutique, 1961

oOo

TABLE DES MATIERES

- INTRODUCTION

- RAPPELS PHYSIOLOGIQUES :

  = Caractères et Pharmacodynamie du DICHLORPHENAMIDE

  = Anhydrase carbonique et Ventilation pulmonaire

  = DICHLORPHENAMIDE et insuffisance respiratoire chronique.

- A PROPOS DES OBSERVATIONS PUBLIEES PAR Messieurs : SADOUL - OLLAGNIER - NICOL et PRIDE - SIMSON - NAIMARK - THOMSON et RICHARDSON - VAN YPERSELE DE STRIHOU -

- OBSERVATIONS PERSONNELLES

- TOXICITE , CONTRE-INDICATIONS

- CONCLUSIONS

ooOoo

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS Ve
Téléphone : ODÉon 58-90